

HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN BEIM HUND
UNTER INTRAARTERIELLEN CALZIUMGABEN UND IHRE
BEEINFLUSSUNG DURCH PRÄMEDIKATION MIT DEM
 β_1 -BLOCKER METOPROLOL ODER DEM
CA-ANTAGONISTEN GALLOPAMIL

NORBERT SCHÜRRLE

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0023

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Innere Krankheiten
des Pferdes und der kleinen Haustiere
sowie für Gerichtliche Tiermedizin
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft

angefertigt unter Leitung von:
Privatdozent Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt
im Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

Hämodynamische Untersuchungen beim Hund unter
intraarteriellen Calciumgaben und ihre Beeinflussung
durch Prämedikation mit dem β_1 -Blocker Metoprolol
oder dem Ca-Antagonisten Gallopamil.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Norbert Schürle
aus
München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 26. Juli 1985

Gewidmet meinen Eltern

Seite

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
2.	<u>LITERATUR</u>	3
2.1.	CALZIUM	3
2.1.1.	<u>Allgemeines</u>	3
2.1.1.1.	Verteilung von Calzium	3
2.1.1.2.	Funktion des Calziums	3
2.1.1.3.	Regulation des Calzium-Haus- haltes	4
2.1.2.	<u>Physiologische Herzwirkung</u>	5
2.1.2.1.	Aktionspotentiale (AP)	5
2.1.2.2.	Elektromechanische Koppelung	5
2.1.3.	<u>Beeinflussung von Herz-Kreislaufpara- metern durch Calzium bei intravenöser Injektion</u>	6
2.1.4.	<u>Beeinflussung von Herz-Kreislaufpara- metern durch Calzium bei intraarteriel- ler Injektion</u>	9
2.1.5.	<u>Lokale Gefäßwirkung von Calzium</u>	10
2.2.	CALZIUMANTAGONISTEN	10
2.2.1.	<u>Definition und Wirkung</u>	10
2.2.2.	<u>Gallopamil</u>	12
2.2.2.1.	Chemie	12
2.2.2.2.	Dosierung und Applikations- formen	12
2.2.2.3.	Pharmakokinetik	13
2.2.2.4.	Pharmakodynamik	14

2.2.2.4.1. Wirkung auf elektrophysiologische Parameter	14
2.2.2.4.2. Gefäßwirkung	14
2.2.2.4.3. Herz-Kreislaufwirkung	15
2.2.2.4.4. Wirkung auf die glatten Muskelzellen viszeraler Herkunft	17
2.2.2.4.5. Akute Toxizität	18
2.2.2.4.6. Nebenwirkungen	18
2.3. BETA-BLOCKER	19
2.3.1. <u>Definition und Wirkung</u>	19
2.3.2. <u>Metoprolol</u>	20
2.3.2.1. Chemie	20
2.3.2.2. Dosierung und Applikationsformen	20
2.3.2.3. Pharmakokinetik	21
2.3.2.4. Pharmakodynamik	23
2.3.2.4.1. Herz-Kreislaufwirkung	
2.3.2.4.2. Beta-Rezeptoren-Selektivität und partielle agonistische Wirkung	26
2.3.2.4.3. Wirkung auf die Nierenfunktion	26
2.3.2.4.4. Antagonisierung der Wirkung von Beta-Mimetika	27
2.3.2.4.5. Toxizität	28
2.3.2.4.6. Nebenwirkungen	28
3. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	29
3.1. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1.1. <u>Versuchstiere</u>	29
3.1.2. <u>Narkose und Beatmung</u>	29

	Seite
3.1.3. <u>Meßanordnung</u>	30
3.1.4. <u>Gemessene und errechnete Parameter</u>	33
3.1.5. <u>Versuchsplan</u>	34
3.1.6. <u>Injektionslösungen</u>	34
3.1.7. <u>Versuchsdurchführung</u>	35
3.1.7.1. Vorbedingungen	35
3.1.7.2. Versuch I	35
3.1.7.2.1. Dosierung und Applikation	35
3.1.7.2.2. Meßzeitpunkte	35
3.1.7.3. Versuch II	35
3.1.7.3.1. Dosierung und Applikation	35
3.1.7.3.2. Meßzeitpunkte	36
3.1.7.4. Versuch III	36
3.1.7.4.1. Dosierung und Applikation	36
3.1.7.4.2. Meßzeitpunkte	36
3.1.8. <u>Statistische Auswertung</u>	36
3.2. ERGEBNISSE	37
4. <u>DISKUSSION</u>	72
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	79
6. <u>SUMMARY</u>	81
7. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	83
<u>DANKSAGUNG</u>	102
<u>LEBENS LAUF</u>	103

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

A.	Arteria
AP	Aktionspotential
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrio-Ventrikular
CVP	Zentraler Venendruck
dp/dt_{max}	Kontraktilität
Ga	Gallopamil
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i. a.	intraarteriell
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
Ko	Kontrolle
LD ₅₀	Dosis, bei der 50 % der behandelten Individuen verenden (letale Dosis)
Me	Metoprolol
n	Anzahl der Versuchstiere bzw. Meßwerte
O ₂ -Verbrauch	Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels
$\bar{P}_{AO}$	Aorten-Mitteldruck
$\bar{P}_{AP}$	Pulmonalarterien-Mitteldruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschußdruck
p. i.	post injectionem
s	Standardabweichung
sec	Sekunde
SV	Schlagvolumen
TPR	pulmonaler Gefäßwiderstand

TSR	peripherer Gefäßwiderstand
VW	Vorwert
$\bar{x}$	Mittelwert

1. EINLEITUNG

Während bei ernährungsbedingten chronischen Ca-Mangelkrankungen die orale Substitutionstherapie im Vordergrund steht (59), ist die intravenöse Injektion von Calcium eine Standardtherapie bei akuter Hypocalcämie, wie zum Beispiel bei der Gebärpause (6).

Bei der Behandlung von Allergien und hämorrhagischen Diathesen wird die antiallergische und gefäßabdichtende Wirkung von i. v. verabreichtem Calcium genutzt (59).

Wegen seiner positiv inotropen Wirkung kann Calcium zur Antagonisierung negativ inotroper Pharmakaeffekte auf das Herz verwendet werden, wie z. B. bei Überdosierung von Ca-Kanal-Blockern (29).

Zur Behandlung der sehr progressiven, hoch schmerzhaften und stark verstümmelnden Flußsäureverätzung, wie sie häufig als Arbeitsunfall vorkommt (10), wurde bis vor einigen Jahren zur Überführung der progressiv ätzenden Flußsäure in nicht gewebsreizendes Calciumfluorid Ca-Gluconat durch Um- und Unterspritzung an die Ätzwunde herangeführt, was zu weiteren Gewebsschäden, allerdings auch zu einem Stopp der fortschreitenden Verätzung führte (85).

Seit etwa drei Jahren wird bei Flußsäureverätzungen die Applikation hoher Ca-Gaben in die das Ätzwundgebiet versorgende Arterie vorgenommen, wodurch nach empfehlenden experimentellen und klinischen Studien eine abrupte, anhaltende und gewebschonende Wirkung erzielt wird (9, 11).

Der Forschungsausschuß der Deutschen Traumatologen und der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften haben die regionale intraarterielle Ca-Bolus-Injektion bei Flußsäureverätzungen als Therapieempfehlung angenommen.

Diese außerordentlich hochwirksame Behandlungsmethode könnte allerdings bei der hohen i. a. injizierten Dosis von Calcium (14 mg Ca/kg KG) wegen seiner stark positiv ino-

tropen, sowie der bathmo- und dromotropen Wirkung (28, 70) zu ernsthaften Herz-Kreislaufproblemen führen.

Als besonders gefährdet gelten Hochdruckpatienten, da deren Herzarbeit a priori erhöht ist und eine weitere Steigerung durch die Calziumwirkung zur Dekompensation führen kann (2, 8), sowie Patienten mit koronarer Herzkrankheit (98).

Eine weitere Risikogruppe stellen digitalisierte Patienten dar, da durch Calziumgabe eine toxische Verstärkung der Glykosidwirkung auftreten kann, was zu Extrasystolen, Kammerflimmern und unter Umständen sogar zur Asystolie führt (43, 104).

Um bei so gefährdeten HF-Unfall-Patienten dieses Risiko abzumildern oder zu beseitigen, wurde diskutiert, die Herzwirkung von Calzium durch Prämedikation von Ca-Antagonisten bzw. β -Rezeptoren-Blockern vorteilhaft zu beeinflussen.

Aufgabe dieser Arbeit war es, im Kreislaufmodell an Hunden die alleinige intraarterielle Ca-Wirkung zu untersuchen. Ferner war die Frage zu prüfen, ob die Anwendung eines Ca-Antagonisten bzw. eines β -Rezeptoren-Blockers geeignet ist, die unerwünschten Effekte derart zu beeinflussen, daß eine höhere Dosierung verantwortet werden kann.

2. LITERATUR

2.1. CALZIUM

2.1.1. Allgemeines

2.1.1.1. Verteilung von Calzium

Der mit 99 % weitaus größte Anteil des Gesamtkörpercalziums ist im Skelett gebunden. Das verbleibende 1 % verteilt sich auf Intra- und Extrazellulärraum der nichtknöchernen Körpermasse (22).

Der Plasmacalziumspiegel beträgt 4,0 bis 6,0 mval/l (9 bis 12 mg/100 ml) (23). Davon sind (22, 83):

- 40 % proteingebundenes Calzium, wobei der größere Anteil (85 bis 90 %) an Albumine, der Rest (10 bis 15 %) an Globuline gebunden ist,
- 10 % komplexgebundenes Calzium, das als Bikarbonat, Sulfat, Phosphat oder Citrat vorliegt (5),
- 50 % ionisiertes Calzium.

Das Gleichgewicht dieser drei Faktoren ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration, vom Kohlenstoffpartialdruck, vom Eiweißgehalt und von der Temperatur (73).

2.1.1.2. Funktion des Calziums

Als physiologisch aktive Form hat das ionisiert vorliegende Calzium Einfluß auf verschiedene Abläufe im Organismus (22):

Dazu gehören

- die Zellmembranpermeabilität,
- die neuromuskuläre Aktivität,
- einige enzymatische und sekretorische Prozesse und
- die Blutgerinnung.

Im Knochen kommt dem Calzium als Apatit eine wesentliche Struktur- und Stützfunktion zu. Gleichzeitig stellt das Skelett das

wichtigste Calciumreservoir des Organismus dar, dem bei Schwankungen des Plasmacalciumgehaltes eine Pufferfunktion zukommt.

2.1.1.3. Regulation des Calcium-Haushaltes (22)

Die physiologische extrazelluläre Calciumkonzentration wird durch drei Mechanismen aufrechterhalten:

- a) Durch das Parathormon (aus den Epithelzellen der Nebenschilddrüse), dessen Ausschüttung und Aktivität von der Calciumkonzentration abhängig ist.

Dieses Hormon fördert

- den osteoklastären Abbau zur Freisetzung von Calcium,
- die jejunale Calciumresorption,
- die tubuläre Rückresorption in den Nierentubuli für Calcium und
- die Bildung von biologisch aktivem Vitamin D_3 in den Nieren.

Die tubuläre Rückresorption von Phosphat wird durch das Parathormon gehemmt.

- b) Durch das Vitamin D (Cholecalciferol). Das in der Niere daraus gebildete 1,25-dihydroxycholecalciferol ist verantwortlich für den Calciumtransport durch die Darmmukosa und für die Parathormonwirkung auf den Knochen.
- c) Durch das Calcitonin (aus den parafolliculären C-Zellen der Schilddrüse und der Thymusdrüse).

Dessen physiologische Wirkung besteht in einer Hemmung der Osteolyse durch Blockade der Osteoklastenaktivität und damit in einer Senkung des Calciumspiegels.

2.1.2. Physiologische Herzwirkung

2.1.2.1. Aktionspotentiale (AP)

Der Verlauf eines Aktionspotentials am Herzen wird in fünf Phasen eingeteilt (60).

- Phase 0: Wird im Verlauf der langsamen Depolarisation ein Schwellenwert (ca. - 65 mV) erreicht, so kommt es durch raschen Na^+ -Einstrom zum steilen Anstieg des AP bis zu einer Membranumladung auf - 25 mV. Das Na^+ -System wird nach wenigen Millisekunden inaktiviert.
- Phase 1: Auf Grund der zunächst abnehmenden Na^+ -Permeabilität sinkt das AP um einige mV. Beim Übergang zum Plateau des AP steigt die Na^+ -Permeabilität wieder an.
- Phase 2 (Plateauphase): Sie ist charakteristisch für den Herzmuskel. Auf Grund eines bei ca. - 35 mV aktivierten Ca^{++} -Einstroms, der einige Hundert Millisekunden anhält, persistiert die Depolarisation.
- Phase 3 (Repolarisationsphase): Infolge langsamer Inaktivierung des Ca^{++} -Einstroms, verbunden mit einer Zunahme des K^+ -Auswärtsstroms, wird das "Ruhepotential" von -90 mV wieder erreicht.
- Phase 4: Die diastolische Depolarisation wird eingeleitet durch eine Abnahme der K^+ -Permeabilität und nach dem ersten Drittel unterstützt von einem katecholaminabhängigen Ca^{++} -Einstrom. Sympathikuserregung führt zu rascherer Depolarisation und damit zur Frequenzsteigerung.

2.1.2.2. Elektromechanische Koppelung

Man versteht darunter die zeitliche Koordination der Depolarisation der Muskelzellmembran mit dem intrazellulären Kontraktionsmechanismus (28).

Bereits 1883 wurde von Ringer (81) eine enge Beziehung zwischen Ca^{++} -Ionen-Konzentration und Kontraktionskraft des Herzmuskels nachgewiesen.

Als Mittlersubstanz zwischen Erregungswelle und mechanischer Aktion spielen Ca^{++} -Ionen eine zentrale Rolle. Während der Dauer des Aktionspotentials wird durch Einschleusen von Ca^{++} -Ionen aus dem extrazellulären Raum bzw. dem sarkoplasmatischen Retikulum ein Schwellenwert von 10^{-5} mol Ca^{++}/l erreicht. Diese Konzentration an freien Ca^{++} -Ionen ist zur Auslösung der zur Kontraktion führenden Vorgänge erforderlich (84).

Nach neueren Untersuchungen (28, 101) kommt dabei dem Einstrom von Ca^{++} -Ionen über langsame Calciumkanäle aus einem Pool in der Oberfläche der Sarkolemm-Membran in das Zellinnere vorrangige Bedeutung zu. Die Aktivierung der Myofibrillen ATP-ase durch Calcium führt zur Abspaltung der terminalen Phosphatgruppe von ATP und so zur Freisetzung der Kontraktionsenergie. Es besteht eine enge quantitative Beziehung zwischen Ca^{++} -Einstrom, der Menge an gespaltenem ATP und damit der Größe der Kontraktionskraft.

Mittels aktiven Transports werden Ca^{++} -Ionen wieder aus der Zelle geschleust bzw. in das sarkoplasmatische Retikulum eingebaut. Dadurch wird die Ca^{++} -Konzentration im Zytoplasma gesenkt, was bei Erreichen eines Wertes von ca. 10^{-7} mol/l zum Sistieren der Kontraktion führt.

2.1.3. Beeinflussung von Herz-Kreislaufparametern durch Calcium bei intravenöser Injektion

Wie die Herzglycoside und Katecholamine gehört auch Calcium zu den positiv inotrop wirkenden Substanzen. In zahlreichen Untersuchungen wurde die Wirkung von Calcium auf verschiedene Herz-Kreislaufparameter erforscht.

Hempelmann et al. (45) untersuchten an 44 Personen die Wirkung zweier verschiedener Calciumverbindungen. Zum einen verabreichten sie eine 10 %ige Ca-Gluconatlösung, zum andern eine 5 %ige Ca-Chloridlösung, jeweils i. v. in einer Dosierung von 10 ml.

Als Ergebnis konnte festgehalten werden, daß systemischer Blutdruck, Druck im linken Ventrikel, Perfusionsdruck, systemischer Widerstand sowie Herz- und Schlagindex auf die Injektionen beider Substanzen hin signifikant anstiegen. Auch eine Erhöhung des myokardialen O_2 -Verbrauches war zu verzeichnen.

Zudem konnte festgestellt werden, daß Ca-Chlorid einen stärker ausgeprägten positiv inotropen Effekt besitzt als Ca-Gluconat. Während unter Calciumgluconat die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit um 27 % zunahm, bewirkte Ca-Chlorid eine Zunahme um 42 %. Auch auf Herz- und Schlagindex wirkte Ca-Chlorid wesentlich ausgeprägter.

Seifen et al. (88) untersuchten den Effekt von 10 %igem Ca-Chlorid an Herz-Lungenpräparaten von Hunden. Steigende Dosen von Calcium führten zu einem Anstieg der Herzfrequenz sowie der Kontraktilität, während der linksventrikuläre Füllungsdruck abnahm und eine deutliche Verkürzung der Kontraktionsdauer zu verzeichnen war.

Pitt et al. (74) verabreichten vier nicht anästhesierten Hunden eine 10 %ige Ca-Gluconatlösung (25 mg/kg KG i. v.) als Bolusinjektion.

Es wurde ein biphasischer Effekt beobachtet. In der ersten Phase, 15 sec post injectionem, stiegen die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Druck nicht signifikant an. Das Herzzeitvolumen stieg signifikant an und der koronare Gefäßwiderstand fiel signifikant ab. Die Messungen in der zweiten Phase,

30 sec nach Injektion, ergaben dagegen einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz und einen signifikanten Anstieg des koronaren Blutflusses. Mittlerer arterieller Druck, Herzzeitvolumen und koronarer Gefäßwiderstand änderten sich nicht signifikant.

Denlinger et al. (21) verabreichten sechs anästhesierten Personen innerhalb von 60 sec intravenös eine 10 %ige Ca-Chloridlösung in einer Dosierung von 7 mg/kg KG.

Es ergab sich ein nicht signifikanter Abfall der Herzfrequenz und des totalen peripheren Widerstandes. Herzzeitvolumen und Kontraktilität waren signifikant erhöht. Mittlerer arterieller Druck und zentralvenöser Druck blieben unverändert.

Stanley et al. (93) untersuchten die Calziumwirkung auf Herz-Kreislaufparameter an nicht anästhesierten Kälbern. Sie injizierten 5 bzw. 10 mg/kg KG einer Ca-Chloridlösung intravenös.

Beide Dosierungen bewirkten nach 5 Minuten einen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens sowie einen signifikanten Abfall des systolischen Gefäßwiderstandes; dieser Effekt war nach 15 Minuten nicht mehr nachweisbar. Pulmonaler Gefäßwiderstand, Herzfrequenz und pulmonal-arterieller Druck änderten sich nicht signifikant. Der mittlere arterielle Druck stieg nur bei 10 mg/kg KG Ca-Chlorid an.

Sialer et al. (90) injizierten in ihren Versuchen an anästhesierten Hunden eine 10 %ige Ca-Chloridlösung in einer Dosierung von 5 mg/kg KG/min bis zum Versuchsende. Dabei konnten sie einen Abfall von Herzfrequenz und O_2 -Verbrauch nachweisen. Der totale systemische Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen blieben unverändert, während das Schlagvolumen anstieg.

Bezüglich des positiv inotropen Effekts von Calzium am Herzen, der sich in einer Erhöhung des Schlagvolumens und der

Kontraktionskraft niederschlägt, besteht in den Untersuchungen über die i. v. Ca-Injektion beim Menschen und an den Tieren weitgehend Übereinstimmung. Das gleiche gilt für die negativ chronotrope Wirkung.

Dagegen trat am Herzpräparat eine Frequenzsteigerung auf (88) und bei vagotomierten bzw. atropinisierten Hunden wurde die Herzfrequenzsenkung nicht beobachtet (90).

2.1.4. Beeinflussung von Herz-Kreislaufparametern durch Calcium bei intraarterieller Injektion

Jüngere Beiträge zur i. a. Injektion von Calcium stammen von Bartels et al. (12). Zielsetzung dieser Untersuchungen war es, im Zusammenhang mit der intraarteriellen Ca-Behandlung von Flußsäureverätzungen Einflüsse der i. a. Calciuminjektion der konventionellen i. v. Injektion von Calcium im hämodynamischen Vergleich gegenüberzustellen. Hierzu wurden jeweils sechs narkotisierten Bastardhunden 70 mg/kg KG Calcium intravenös in die V. jugularis bzw. intraarteriell in die Aorta descendens injiziert. Messungen wurden vor und 2, 5 und 15 Minuten nach Calciuminjektion vorgenommen. Keinerlei Veränderungen ergaben sich bei zentralvenösem Druck, pulmonalarteriellem Mitteldruck und pulmonalkapillärem Verschlußdruck.

Nach intravenöser Injektion war ein signifikanter Abfall ($p \leq 0,05$) von Herzfrequenz und Aorten-Mitteldruck zu verzeichnen, nach intraarterieller Injektion blieben diese Parameter jedoch unbeeinflusst. Dagegen fiel der periphere Widerstand nach intraarterieller Injektion ab und blieb nach intravenöser Applikation unverändert. Die Kontraktilität und das Schlagvolumen stiegen bei beiden Injektionsarten an ($p \leq 0,05$). Das Herzzeitvolumen war nur nach intraarterieller Calciumapplikation signifikant erhöht. Bezüglich des O_2 -Verbrauchs konnte nach intraarterieller Injektion ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) und ein nicht signifikanter Abfall nach intravenöser Gabe beobachtet werden.

2.1.5. Lokale Gefäßwirkung von Calcium

Einen Beitrag zu dieser Frage leisteten Haddy (40). Er perfundierte die A. brachialis von Hunden mit steigenden Dosen verschiedener Calciumsalze. Zur Anwendung kamen Ca-Chlorid, Ca-Gluconat und Ca-Laktat jeweils als 10 %ige Lösung und in Dosierungen von 0,5, 0,6 und 1,0 ml/min. Jedes der Calciumsalze erhöhte den arteriellen Druck im Bereich der Vordergliedmaße, ohne den venösen Druck zu beeinflussen.

Fleckenstein (27) beobachtete bei "in vitro"-Untersuchungen an isolierten Koronararterien mit ansteigender Ca-Konzentration eine Zunahme der Gefäßkonstriktion.

2.2. CALZIUMANTAGONISTEN

2.2.1. Definition und Wirkung

Unter Calciumantagonisten wird eine Stoffgruppe verstanden, deren spezifische Wirkung in einer Hemmung der calciumabhängigen elektro-mechanischen Koppelung besteht (28).

Verapamil und Prenylamin waren die ersten Substanzen dieser Art, die 1963 auf ihre Wirkung untersucht wurden. Später boten sich Gallopamil (D 600), ein Methoxyderivat von Verapamil, und Mifedipin als Präparate mit noch höherer Wirksamkeit an. Weitere Calciumantagonisten sind Dendilin, Perhexilin-Maleat, Diltiazem und Niludipin (28).

Fleckenstein et al. (29) teilten die Calciumantagonisten in zwei Gruppen ein:

Zur Gruppe A zählen 1,4-Dihydropyridinderivate wie Verapamil-Gallopamil und Nifedipin, die den transmembranären myokardialen Ca^{++} -Influx und somit die elektromechanische Koppelung im Herzmuskel zu 95 bis 100 % hemmen, ohne die Leitfähigkeit für Na^{+} -Ionen zu beeinflussen.

Die Substanzen der Gruppe B (Prenylamin, Fendilin, Terodilin, Perhexilin und Caroverin) beeinträchtigen in einer Dosierung, die den Ca^{++} -Influx um mehr als 50 bis 70 % hemmt, auch den Na^{+} -Einstrom.

Als Angriffspunkt der Calciumantagonisten werden zwei Möglichkeiten diskutiert (28):

- eine Blockierung des Calciumtransportes durch die Zellmembran im Bereich der langsamen Calciumkanäle,
- eine Verdrängung von Calciumionen aus den im Sarkolemm gelegenen Calciumpools.

Daß die bisher bekannten Calciumantagonisten auch intrazelluläre Angriffspunkte haben, konnte nicht belegt werden. Frey und Janke (32) konnten zwar eine gewisse Wirkung auf den Calciumstoffwechsel von isolierten Herzmitochondrien nachweisen, jedoch erst mit dem Hundertfachen der Dosis, die zur Hemmung des transmembranären Calciuminflux benötigt wird.

Wie in Kap. 2.1.2. ausgeführt, ist die langsame diastolische Depolarisation an den Schrittmacherzellen des Sinus- und AV-Knotens calciumabhängig.

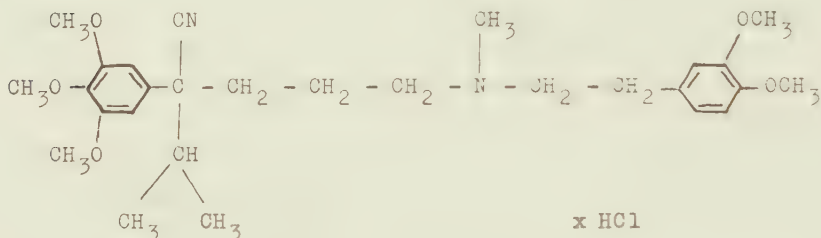
Die elektrophysiologische Analyse (56, 102, 108) zeigt eine Reduzierung der Steilheit der diastolischen Depolarisation unter dem Einfluß von Calciumantagonisten, wodurch es zu einer deutlichen Abnahme der Impulsbildungsfrequenz kommt. Dies führt zu einer Verlangsamung der Erregungsausbreitung im Sinusknoten und zur Verlängerung der Überleitungszeit im AV-Knoten, während der Na^{+} -abhängige Erregungsablauf im Hiss'schen Bündel, den Purkinjefasern und im Ventrikelmyokard unbeeinflusst bleibt.

Eine entgegengesetzte Wirkung kann wiederum durch β -Sympathomimetika erreicht werden, während sich die Gabe von Calcium als weniger wirksam erweist (109).

Die Schrittmacherzellen sprechen auf verschiedene Calcium-antagonisten unterschiedlich stark an. So konnten Taira und Narimatsu (99) sowie Bender (13, 14) zeigen, daß beim Hund bzw. beim Menschen die Wirkung von Verapamil wesentlich ausgeprägter war als die von Nifedipin.

2.2.2. Gallopamil

2.2.2.1. Chemie



Gallopamil (D 600) stellt ein Methoxyderivat von Verapamil dar, mit der chemischen Bezeichnung 5-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-methylamino]-2-isopropyl-2(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pentansäure-nitril-hydrochlorid (30).

Das Molekulargewicht beträgt 521,10.

2.2.2.2. Dosierung und Applikationsformen

Beim Menschen wird die intravenöse Einzeldosis mit 2 mg Gallopamil angegeben (84, 87, 95).

Neuss et al. (70) geben eine Dosierung von 4 mg beim Erwachsenen bzw. 0,06 mg/kg KG an.

Bei oraler Verabreichung werden gewöhnlich 50 mg je Einzeldosis dreimal täglich empfohlen. In Einzelfällen werden Dosen von 25 bzw. 100 mg verabreicht (67, 100).

In Untersuchungen an Hunden geben Kovach et al. (58) 0,01 bis 0,1 mg/kg KG intravenös bzw. 0,67 bis 6,7 µg/kg KG intrakoronar.

Bei der Ratte werden subcutan 10 bis 20 mg (29) pro Tier oder intraperitoneal 1 bis 5 mg/kg KG verabreicht (77).

Die intravenöse Dosis beim Schwein wird von Raschack et al. (77) mit 0,01 bis 0,05 mg/kg KG angegeben.

2.2.2.3. Pharmakokinetik

Beim Menschen wird Gallopamil nach oraler Gabe zu 90 % resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 15 %, bei repetierter Gabe 23 bis 25 % (95, 97).

Zwei bis drei Stunden nach Gabe von 50 mg Gallopamil wird eine maximale Plasmakonzentration von 30 ng/ml, nach 100 mg von 50 ng/ml erreicht (95). Nach 100 mg Gallopamil wird nach Sesto et al. (89) der Gipfel der Plasmakonzentration nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeit wird mit 3,5 Stunden beschrieben.

Rund 90 % der Substanz werden an Proteine gebunden. Untersuchungen zum Metabolismus von Gallopamil an Mensch, Hund und Ratte ergaben drei Stoffwechselwege (95):

- Die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an Schwefelsäure bzw. an Glukuronsäure (bei Hund und Ratte der Hauptabbau),
- die N-Dealkylierung und damit das sekundäre Amin (= Hauptmetabolit beim Menschen),
- die oxydative Desaminierung.

Ausgeschieden werden die Gesamtmetaboliten zu jeweils 50 % über Urin und Fäzes. Im Urin können 0,4 bis 2 % der unveränderten Substanz festgestellt werden (95, 97).

2.2.2.4. Pharmakodynamik

2.2.2.4.1. Wirkung auf elektrophysiologische Parameter

Bei Menschen mit tachykarden Rhythmusstörungen führen hohe Dosen Gallopamil mit 0,06 mg/kg KG i. v. zu einer signifikanten Beschleunigung der Sinusfrequenz, was als Folge einer reflektorischen Steigerung des Sympathikotonus nach Vasodilatation gedeutet wird. Die nodale Leitungszeit ist signifikant verlängert und es kommt zu einer deutlichen Zunahme der funktionellen und effektiven Refraktärzeit des AV-Knotens. Der Wenkebach-Punkt, also das atriale Stimulationsintervall, bei dem ein AV-Block-II°-supra-His auftritt, ist signifikant verlängert.

Dagegen ändern sich nicht die rechtsatriale Leitungszeit, die effektive und funktionelle Refraktärzeit des Vorhofs, die Leitungszeiten auf Ventrikelebene und die effektive Refraktärzeit des Ventrikels (70).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) führen 2 mg Gallopamil i. v. zu einer signifikanten Verlängerung der PQ-Zeiten von 0,16 ms auf 0,19 ms (87).

2.2.2.4.2. Gefäßwirkung

In einer Reihe von Versuchen konnte eine gefäßerweiternde Wirkung von Gallopamil nachgewiesen werden. Gefäßspasmen konnten durch geeignete Dosen behoben werden (31, 58, 77, 87).

K⁺-induzierte Dauerspasmen an Gefäßpräparaten großer extramuraler Koronararterien des Schweines können durch eine Gallopamilkonzentration von 2×10^{-6} mol/l aufgehoben werden. An der glatten Muskulatur peripherer Arterien wird die gleiche Wirkung durch 1×10^{-6} mol/l Gallopamil erreicht (31).

Die durch Calcium (50 bzw. 100 mmol/l) ausgelösten Kontrakturen an Gefäßpräparaten des Hundes werden durch Gallopamil gehemmt. Dabei sind an Arterien für gleiche Hemmwirkung 100 x höhere Konzentrationen erforderlich als an Venen (77).

Bei der Superfusion der Gehirnrinde von Katzen beobachteten Kováč et al. (57) eine signifikante gefäßerweiternde Wirkung bei einer Konzentration von 10^{-7} ml/l Gallopamil.

Sebening und Sauer (87) untersuchten bei Patienten mit KHK den Effekt von Gallopamil auf den Koronararteriendurchmesser. Während nach 2 mg Gallopamil i. v. die Gefäßdurchmesser im gesunden Bereich unverändert blieben, waren 50 % der ausgemessenen Stenosen erweitert.

2.2.2.4.3. Herz-Kreislaufwirkung

Unter Anwendung von Gallopamil beobachtet man die Wirkung eines einfachen Calciummangels. Sie besteht in (28):

- einer Herabsetzung der myokardialen Kontraktionskraft ohne wesentliche Beeinflussung des Aktionspotentials (elektromechanische Entkoppelung),
- einer Minderverfügbarkeit von energiereichem ATP im kontraktilen System,
- einer Senkung des oxydativen Tätigkeitsstoffwechsels.

Durch Gabe geeigneter Dosen von Calciumsalzen, β -adrenergen Katecholaminen oder Herzglykosiden wird die Wirkung der Calciumantagonisten neutralisiert.

Am isoliert perfundierten Rattenherzen kann der durch Ni^{++} -Zusatz zum Perfusat provozierte Anstieg des Koronarwiderstandes durch Einsatz von 10^{-6} mol/l Gallopamil aufgehoben werden (58).

Raschack et al. (77) verabreichten spontan hypertonen Ratten 1,2 mg/kg KG Gallopamil subcutan und beobachteten eine signifikante Blutdrucksenkung um 20 % ohne wesentliche Beeinflussung der Herzfrequenz. Die unter hypoxischen Bedingungen eintretende Verarmung des Rattenmyokards an Glycogen und energiereichen Phosphaten wird durch Vorbehandlung mit Gallopamil (1 bis 5 mg/kg KG i. p.) um 20 bis 70 % gehemmt. Hinweise für eine Toleranzentwicklung (72) wurden nicht bestätigt. Kovách et al. (58) konnten bei ihren Versuchen an Bastardhunden eine dosisabhängige Wirkung von Gallopamil auf verschiedene Herz-Kreislaufparameter feststellen. Die intravenöse Zufuhr von 0,01 bis 0,1 mg/kg KG Gallopamil bewirkte eine Steigerung der Koronardurchblutung und eine Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Signifikant waren diese Veränderungen bei einer Dosis von 0,1 mg/kg KG. Bei intrakoronarer Zufuhr von 0,67 und 6,7 μ g/min/kg KG wurden eine Zunahme der vasalen Leitfähigkeit, eine Abnahme des Perfusionsdruckes und der Kontraktilität sowie eine nur geringe Senkung der Herzfrequenz verzeichnet.

Sebening und Sauer (87) untersuchten an 10 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) die Wirkung von Gallopamil auf Koronararterien und Hämodynamik. Es ergab sich ein signifikanter Anstieg des Herz-Zeit-Volumens und des pulmonalen Mitteldruckes sowie ein signifikanter Abfall des peripheren Widerstandes und des systolischen und diastolischen Aortendruckes. Die Herzfrequenz zeigte keine signifikante Veränderung, während die myokardiale O_2 -Aufnahme abnahm. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Sesto et al. (89).

Von Hopf et al. (47) wurde bei Patienten mit KHK nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg Gallopamil eine signifikante Abnahme der Belastungsherzfrequenz von 10,2 % im Mittel festgestellt. Infolge peripherer Vasodilatation nahm der Blutdruck leicht, jedoch nicht signifikant, ab.

Nach Mitrović et al. (68,71), die Patienten mit KHK untersuchten, die 3x täglich 50 mg Gallopamil erhielten, war der systolische Blutdruck vor, während und nach Belastung deutlich erniedrigt. Statistisch signifikant war diese Wirkung während maximaler Belastung und 15 Minuten danach. Herzfrequenz und diastolischer Blutdruck blieben unverändert.

Im Gegensatz dazu beobachteten Mamsch und Trotzeck (67) in einer Studie an 521 Patienten mit KHK bei gleicher Dosierung eine signifikante Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck. Den Einfluß einer einmaligen oralen Gabe von 100 mg Gallopamil auf Ruhe- und Belastungsfrequenz untersuchten Neuss et al. (70) an 10 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und tachykarder Kammeraktion. Ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz konnte über den Zeitraum von 12 Stunden post applicationem festgestellt werden, wobei die maximale Senkung nach ca. 3 bis 5 Stunden beobachtet wurde. Ein Zusammenhang zwischen Frequenzabfall und Plasmakonzentration, deren Gipfel nach 1 bis 2 Stunden erreicht war, konnte nicht nachgewiesen werden. Dagegen zeigten Blutdrucksenkung und Plasmaspiegel ein weitgehend paralleles Verhalten. Bei 80 % der Patienten ergab sich zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration die stärkste Blutdrucksenkung.

2.2.2.4.4. Wirkung auf die glatten Muskelzellen viszeraler Herkunft

Typisch für die glatten Muskelzellen des Magen-Darmtraktes, des Uterus, des Vas deferens und des Ureters sind spikeförmige Aktionspotentiale. Die Wirkung von Gallopamil beruht sowohl auf einer Unterdrückung dieser Ca^{++} -abhängigen Spikepotentiale (39), als auch auf einer Blockierung der elektromechanischen Koppelung. Eine Ausschaltung der Spikeaktivität der glatten Muskulatur am Uterus von Ratten bewirkt Gallopamil in einer Dosierung von 10^{-7} bis 10^{-5} mol/l (61, 80).

Mit einer Dosis von 10^{-6} bis 10^{-5} mol/l gelang Goldenhofen (35) die elektrische Ruhigstellung von Uterus und Pfortader bei Ratten und Meerschweinchen. Dieselbe Dosis brachte auch die bioelektrische Aktivität der glatten Muskulatur der *Taenia coli* zum Erliegen (46).

Unterschiedlich ist die Empfindlichkeit der elektromechanischen Koppelungsprozesse und der Elektrogenese spontaner Spikepotentiale gegenüber Gallopamil. So bewirkt erst die zehnfache Dosis eine Blockierung der elektromechanischen Koppelung (37, 38).

2.2.2.4.5. Akute Toxizität

Die LD_{50} bei oraler Verabreichung beträgt bei der männlichen Ratte 69,3 mg/kg KG, bei intraperitonealer Gabe 7,01 mg/kg KG (76).

2.2.2.4.6. Nebenwirkungen

Beim Menschen werden gelegentlich gastrointestinale Beschwerden in Form von Obstipation, Übelkeit oder Magendruck beobachtet, seltener Kreislaufbeschwerden mit Hitzegefühl, Schwindel, Kopfdruck oder Ohrensausen.

Häufig verschwinden die Nebenwirkungen unter fortgesetzter Therapie wieder.

Eine ungenügende Verträglichkeit weisen 0,2 bis 3 % der Patienten auf (47, 67, 98).

2.3. BETA-BLOCKER

2.3.1. Definition und Wirkung

Substanzen, die zwar eine ähnliche Strukturformel wie β -Sympathomimetika aber keine oder kaum eine Eigenwirkung (intrinsic activity) haben, können β -Rezeptoren besetzen und so kompetitiv antagonistisch wirken. Solche Stoffe werden als Beta-Blocker bezeichnet.

Von besonderem klinischen Interesse ist eine selektive Dämpfung der β_1 -Rezeptoren, da die gleichzeitige Hemmung der β_2 -Rezeptorenaktivität Nebenwirkungen an Uterus, Bronchien, Gefäßen und Darm zur Folge hat.

Wegen der Sonderstellung der β_1 -Rezeptoren am Herzen bezeichnet man spezifische β_1 -Blocker auch als kardioselektiv (104).

75 % der β -Rezeptoren im rechten Vorhof von Meerschweinchen und Katzen sind vom β_1 -Typ, während nahezu ausschließlich β_1 -Rezeptoren im linken Ventrikel gefunden werden (44).

Folgende Gruppen von β -Blockern werden unterschieden (4):

- die nichtselektiven β -Blocker (Propranolol, Alprenolol, Timolol),
- die β_1 -selektiven Blocker (Metoprolol, Atenolol) und
- die β_2 -selektiven Blocker (H 35/25, Butoxamin).

Die β_1 -sympatholytischen kardialen Wirkungen bestehen in einer Senkung der Frequenz im Sinusknoten und in sekundären Schrittmachern sowie in einer Reduktion der Leitungsgeschwindigkeit im ELS, besonders im AV-Knoten.

Am Arbeitsmyokard wird die Kontraktionsgeschwindigkeit und die Kontraktionskraft vermindert, wobei der myokardiale Sauerstoffverbrauch jedoch so stark herabgesetzt wird, daß der Wirkungsgrad der Herzarbeit sich wesentlich verbessert (104).

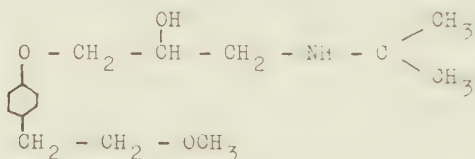
Andere β_1 -sympatholytische Effekte sind die Drosselung der Lipolyse und der Reninfreisetzung.

Dagegen treten β_2 -sympatholytische Wirkungen bei den hochselektiven β_1 -Blockern in den Hintergrund. Darunter fallen die Kontraktion der Gefäß-, Bronchial-, Uterus- und Darmmuskulatur sowie die Dämpfung der Glykogenolyse und der Insulinfreisetzung (4).

2.3.2. Metoprolol

2.3.2.1. Chemie

Metoprolol ist der chemische Kurzname für 1-Isopropyl-amino-3(4-methoxy-äthyl-phenoxy)propan-2-ol mit folgender Struktur:



2.3.2.2. Dosierung und Applikationsformen

Die Dosierung bei der Ratte beträgt 10 bis 200 mg/kg KG (16, 103) bei oraler Gabe.

Intravenös werden beim Hund 0,4 bis 5 mg/kg KG (1, 20) verabreicht.

Zur oralen Applikation werden 0,4 bis 40 mg/kg KG (17, 19) angegeben.

Die Dosierungsangaben für die intravenöse Verabreichung bei Katzen schwanken von 0,025 bis 25,6 mg/kg KG (3, 17).

Beim Schaf werden intravenös 0,2 mg/kg KG gegeben (105).

Beim Menschen wird die Dosierung bei intravenöser Verabreichung mit 0,15 mg/kg KG angegeben (94). Johnsson et al. (53) geben bei Erwachsenen 5 bis 20 mg/kg KG intravenös und setzen ein Verhältnis von 2,5 : 1 zwischen oraler und intravenös verabreichter Dosis fest.

Als orale Einzeldosis werden beim Menschen 50 bis 150 mg/kg KG zwei bis dreimal täglich angegeben (15, 20, 24, 41).

Nach Schüren und Palm (86) ergeben sich keine Unterschiede im Verhalten von Kreislaufparametern, wenn entweder einmal täglich 300 mg, oder dreimal täglich 100 mg verabreicht werden.

2.3.2.3. Pharmakokinetik

Metoprolol wird fast vollständig (95 %) aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Beim Menschen erreichen 40 bis 50 % einer oral verabreichten Dosis den systemischen Kreislauf (53, 78).

Die Plasma-Konzentration der Substanz ist nach oraler Gabe niedriger als nach intravenöser Injektion. Um gleiche Wirkung zu erzielen, muß Metoprolol bei oraler Gabe um das 2,5-fache höher dosiert werden als bei intravenöser Gabe (53). Nach oraler Gabe ist die maximale Plasmakonzentration beim Menschen nach 1,5 Stunden erreicht (15, 79).

Die biologische Verfügbarkeit beträgt bei der Ratte 5 %, beim Hund 20 bis 40 % und beim Menschen 40 bis 50 %.

Die Halbwertszeit wird beim Hund mit 1,3 bis 1,7 Stunden, bei der Katze mit 1,3 Stunden und bei der Ratte mit 0,6 bis 0,74 Stunden angegeben (17, 19, 53). Beim Menschen beträgt die Halbwertszeit der Elimination unabhängig von Dosis und Behandlungsdauer 3 bis 4 Stunden (20).

Die Verteilung ist typisch für ein mäßig lipophiles, basisches Medikament, wobei die größten Anteile der unveränderten Substanz in Lunge und Niere sowie hohe Konzentrationen an Metaboliten in der Leber gefunden wurden (16, 17).

Metoprolol wird im Organismus überwiegend metabolisiert. Borg et al. (18) konnten 3 Metaboliten isolieren, Arfwidsson et al. (7) stellten im Urin von Ratten noch 4 weitere Metaboliten fest.

Beim Menschen wurden nach oraler Verabreichung etwa 3 %, nach intravenöser Gabe etwa 10 % des unveränderten Wirkstoffes ausgeschieden. Der überwiegende Teil wird in der Leber metabolisiert, wobei das Hydroxyderivat des Metoprolol (ca. 10 %) eine geringe β -sympatholytische Wirkung hat, der jedoch keine klinische Bedeutung zugemessen wird. Die 3 Hauptmetaboliten machen insgesamt 85 % der gesamten Ausscheidung im Urin aus. Bei Mensch, Hund und Ratte ist der am häufigsten gefundene Metabolit eine Aminosäure, die durch O-Demethylierung und Oxydierung gebildet wird (18, 52, 78). Die mittleren Plasmaspiegel liegen bei Langzeitbehandlung um 45 % höher als nach einer Einzeldosis, was auf eine gewisse Kumulierung schließen läßt (15).

Über die Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. So berichten Regardh et al. (79) über eine signifikante Beziehung zwischen der Wirkung auf die Herzfrequenz und den Blutdruck einerseits und dem Logarithmus der Plasmakonzentration andererseits, während Bengtsson et al. (15) und Edvardsson et al. (zitiert in 52) keine signifikante Beziehung zwischen Blutdruck und Plasmakonzentration fanden.

Eine direkte Relation zwischen der Plasmakonzentration von Metoprolol und der Abnahme der Belastungstachykardie fanden Keyrilainen und Uusitalo (55) beim Menschen.

2.3.2.4. Pharmakodynamik

2.3.2.4.1. Herz-Kreislaufwirkung

Bei spontan hypertonen Ratten werden Herzfrequenz und Blutdruck durch orale Gabe von 5,0 mg Metoprolol nicht beeinflusst (66), während eine Dosierung von 100 mg/kg KG täglich blutdrucksenkend wirkt und Strukturveränderungen der Widerstandsgefäße verhindert, die bei unbehandelten Kontrolltieren beobachtet wurden (103).

Bei narkotisierten Katzen führt Metoprolol nach akuter kardialer Denervierung zu einer dosisabhängigen Abnahme von Herzfrequenz und Kontraktilität (3, 17).

Die intravenöse Verabreichung von 0,5 mg/kg KG Metoprolol an Hunde führt zu einer Hemmung der sympathischen Aktivierung des Herzens, was in einer Abnahme der Herzfrequenz, der Kontraktilität und des Herzzeitvolumens resultiert. Der Hemmeffekt ist besonders ausgeprägt unter Belastung bzw. Adrenalininfusion. Andererseits beeinflusst das β_1 -selektive Metoprolol den vasodilatatorischen Effekt des Adrenalins sehr wenig (2).

Bei Hunden, die mit einem Anticholinergikum vorbehandelt wurden, um eine cholinerge Reflexanpassung auszuschalten, bewirkt Metoprolol in gleicher Dosierung neben einer signifikanten Abnahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen eine Erhöhung des peripheren Widerstandes bei unverändertem mittlerem Aortendruck. Der enddiastolische und endsystolische Durchmesser der linken Kammer ist nach Metoprololgabe vergrößert (1).

Untersuchungen beim Menschen (15, 20, 42, 53, 64, 94) ergaben übereinstimmend eine dosisabhängige Abnahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens unter Metoprololmedikation, sowohl nach akuter Gabe wie auch unter Langzeittherapie. Das Schlagvolumen bleibt dabei unverändert.

Bezüglich der Blutdruckwirkung von Metoprolol ergaben sich unterschiedliche Befunde. Während Johnsson et al. (53) eine dosisabhängige Senkung des systolischen Blutdruckes nur unter Belastung beobachteten, fanden andere Autoren (15, 24, 42) eine rasche Senkung des systolischen Blutdruckes auch nach oralen oder intravenösen Einzeldosen.

Der diastolische Blutdruck wird erst nach länger dauernder Behandlung herabgesetzt (24, 42).

Nach Åblad et al. (2) besteht die akute hämodynamische Wirkung des Metoprolol bei Hypertonie-Patienten in einer Reduktion des Herzzeitvolumens mit erhöhtem Gefäßwiderstand und nur wenig erniedrigtem Blutdruck. Eine deutliche Blutdrucksenkung tritt erst nach einer Anlaufzeit von 1 bis 2 Behandlungstagen auf. Für die verzögerte Metoprolol-Wirkung auf Gefäßwiderstand und Blutdruck werden folgende Mechanismen diskutiert:

- a) Die Hemmung der durch β -Rezeptoren vermittelten Erleichterung der Noradrenalinfreisetzung in den adrenergen Nervenendigungen.
- b) Die Blockierung von β -Rezeptoren im ZNS, die eine erhöhte Entladung des Sympathikus an die Peripherie vermitteln.
- c) Die Hemmung der über β -Rezeptoren gesteuerten Reninausschüttung in den Nieren.

Einen Überblick über die hämodynamischen β -adrenergen Wirkungen und die Effekte von Metoprolol gibt Tabelle 1.

Wirkungsort	Wirkungsart	Rezeptortyp	Effekt von Metoprolol
Herz	Erhöhte Herzfrequenz Erhöhte Kontraktilität	β_1	Reduktion der Herzfrequenz der Kontraktilität und des HZV mit einer reflektorischen Erhöhung des TSR
Periphere Widerstands- gefäße	Dilatation	β_2	kaum beeinflusst
Adrenerge Nerven- endigung	Erleichterung der Noradrenalin- Freisetzung	β_1	Reduktion von TSR und HZV
ZNS	Erhöhter Sympa- thischer Tonus in der Peripherie	β_1	Reduktion von TSR und HZV
Juxtaglomeruläre Zellen in der Niere	Erhöhte Renin- freisetzung	β_1, β_2	Verminderung der Reninfreisetzung

Tab. 1: Hämodynamische β -adrenerge Wirkungen und Effekte von Metoprolol
(modifiziert nach Åblad et al. (2))

2.3.2.4.2. Beta-Rezeptoren-Selektivität und partielle agonistische Wirkung

Metoprolol zeichnet sich durch eine hohe β_1 -Selektivität aus. So ist bei Katzen eine mehr als 10-fach höhere Dosis nötig, um den β_2 -vermittelten vasodilatierenden Effekt von Isoproterenol zu hemmen, als für die Hemmung seiner kardialen Wirkung (3).

Auch auf die via β_2 -Rezeptoren vermittelte vasodilatierende Wirkung von Adrenalin hat Metoprolol bei Hunden nur einen geringen Einfluß (1).

Beim Menschen bleibt der gefäßerweiternde Adrenalineffekt nach Einzeldosen von 10 mg intravenös verabreicht weitgehend erhalten (50). Die durch Isoproterenol hervorgerufene Bronchodilatation wird durch Metoprolol nicht signifikant gehemmt (51, 54).

Wie aus Versuchen an reserpinisierten Katzen hervorgeht, besitzt Metoprolol keine eigenstimulierende ("intrinsic") agonistische β -Rezeptorenwirkung (3).

2.3.2.4.3. Wirkung auf die Nierenfunktion

Beim Kaninchen führt Fenoterol (20 $\mu\text{g/kg KG min}$) in Verbindung mit der Infusion einer isotonen Lösung (31,5 ml/h) zu einer erheblichen Wasserretention verbunden mit einer Gewichtszunahme sowie einer Herabsetzung des Hämatokrit, der Elektrolytausscheidung und einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance. Werden gleichzeitig 3,125 $\mu\text{g/kg KG/min}$ Metoprolol infundiert, so wird die Wirkung des Fenoterol auf Wasserretention, Verhalten des Gewichts, Hämatokrit und Kreatinin-Clearance praktisch völlig aufgehoben.

Unter Fenoterol werden die K^+ -Ausscheidung um ca. 50 %, die Na^+ -Ausscheidung um ca. 80 % vermindert. Während die zusätz-

liche Gabe von Metoprolol die Na^+ -Retention aufhebt, bleibt der Effekt auf die K^+ -Ausscheidung unverändert (36).

2.3.2.4.4. Antagonisierung der Wirkung von Beta-Mimetika

Die orale Gabe von 5,0 mg Metoprolol hebt bei Ratten die Herzfrequenzsteigernde Wirkung von Terbutalin auf, während dessen blutdrucksenkender Effekt verstärkt wird (66). Die beim Kaninchen durch Fenoterol (20 $\mu\text{g/kg KG/min}$) hervorgerufene Wirkung auf Kontraktilität, Herzzeitvolumen und Herzfrequenz wird durch Metoprolol in einer Dosis von 3,125 $\mu\text{g/kg KG/min}$ weitgehend aufgehoben (36).

1,5 $\mu\text{g/kg KG/min}$ Metoprolol antagonisieren beim Hund den positiv inotropen und chronotropen Effekt des β -Mimetikums Fenoterol (0,06 $\mu\text{g/kg KG/min}$) und gleichen so die Verschlechterung der energetischen Bilanz aus. Blutdruck und totaler peripherer Widerstand werden durch Metoprolol nicht signifikant beeinflusst (96).

Untersuchungen an Präparaten von Vorhof- bzw. Uterusmuskulatur des Schweines zeigen, daß Metoprolol in einer Konzentration von 1 mmol/l die Terbutalinwirkung auf die Vorhofmuskulatur deutlich reduziert, während die erschlaffende Wirkung des β_2 -Agonisten auf die Uterusmuskulatur kaum beeinflusst wird (63).

Bei trächtigen Schafen beeinflusst Metoprolol in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG intravenös nicht die fenoterolbedingte uteroplazentare Durchblutungsverbesserung. Ebenso wenig kommt es durch die β_1 -Blockade zu einer kardiovaskulären Beeinträchtigung des Feten (105).

Klinische Untersuchungen beim Menschen unter Tokolyse mit β -Mimetika und gleichzeitiger β_1 -Blockade durch Metoprolol bestätigen die tierexperimentellen Befunde. Metoprolol antagonisiert die maternalen kardiovaskulären Wirkungen der β -Agonisten, ohne deren erschlaffende Wirkung auf die Uterusmuskulatur zu beeinflussen (49,91, 106, 107).

2.3.2.4.5. Toxizität

Für die Maus beträgt die LD_{50} bei intravenöser Verabreichung von Metoprolol 69,4 bis 79,9 mg/kg KG, bei oraler Gabe liegen die Werte für weibliche Tiere bei 2300, für männliche bei 2460 mg/kg KG.

Die Dosen der LD_{50} bei Ratten werden mit 74,3 mg/kg KG (weibliche) und 71,9 mg/kg KG (männliche) bei intravenöser Verabreichung angegeben und mit 3470 bzw. 4670 mg/kg KG bei oraler Applikation.

Ansteigende Dosen von 40 bis 100 mg/kg KG über 6 Tage gegeben, führen bei Hunden zu Vergiftungserscheinungen, die sich in Gleichgewichtsstörungen, erhöhtem Tonus der Bauchmuskulatur, Pupillenerweiterung und Hyperämie der sichtbaren Schleimhäute äußern (20).

2.3.2.4.6. Nebenwirkungen

Bei Ratten kommt es nach oralen Tagesdosen von 5,8 mg/kg KG Metoprolol und mehr zu einer nachteiligen Beeinflussung der perinatalen Mortalität und des Geburtsgewichtes der Jungen. Diese Dosen haben jedoch noch keinen Einfluß auf den Blutdruck der Muttertiere (34).

Beim Menschen können Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Magenbeschwerden und Schwindel auftreten (55). Ein Autor berichtet über venöse Stauungen mit Zunahme des Herzvolumens (33).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. MATERIAL UND METHODEN

3.1.1. Versuchstiere

Es stehen 11 Bastardhunde unterschiedlichen Geschlechts und Alters im Versuch, deren Körpergewicht zwischen 29 und 31 kg liegt. Sie werden der Medikation entsprechend in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A (Metoprolol, n = 7)

Gruppe B (Gallopamil, n = 4).

3.1.2. Narkose und Beatmung

Als Prämedikation werden 1,5 mg/kg KG Fluanison und 0,032 mg/kg KG Fentanyl entsprechend 0,15 ml/kg KG Hypnorm^R intramuskulär injiziert.

Nach 15 Minuten werden 0,15 mg/kg KG Metomidate entsprechend 0,33 ml/kg KG Hypnodil^R langsam i. v. verabreicht. Die Relaxierung erfolgt mit 0,1 mg/kg KG Diallyl-Nor-Toxiferin i. v., entspricht 0,1 ml/kg KG Alloferin^R (25).

Aufrechterhalten werden Narkose und Relaxierung im Dauertropf i. v. über einen, in die rechte Vena jugularis gelegten, dreilumigen abgeschnittenen Swan-Ganz-Pulmonalis-Katheter mit 0,05 ml/kg KG/h Hypnorm^R, 0,05 ml/kg KG/h Hypnodil^R und 0,05 ml/kg KG/h Alloferin^R (75).

Die Beatmung erfolgt bei einer Frequenz von 20/min (Servo-Ventilator, Fa. Siemens) mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 4 : 1, wobei das Atemminutenvolumen auf einen CO₂-Partialdruck von 35 ± 3 mmHg eingestellt wird.

3.1.3. Meßanordnung

Vermittels einer EKG-5-Punkt-Abnahme wird die Herzfrequenz fortlaufend über einen EKG-Verstärker (AO Modell 34) registriert. Gleichzeitig erlaubt das Monitorbild (AO Dura VUE V) eine ständige EKG-Überwachung.

Zur Blutentnahme (Blutgasanalyse) und zur intraarteriellen Ca-Verabreichung dient ein via rechte A. femoralis in die Bauchaorta vorgeschobener Venenkatheter.

Über die rechte A. carotis wird ein Micro-Tip-Manometer mit Druckaufnehmer an der Spitze in den linken Ventrikel vorgeschoben. Damit wird die Druckkurve des linken Ventrikels auf einem Monitor (AO Dura-VUE V) sichtbar gemacht, über einen Prozeßrechner (DEC LSI 11/V 03) die Kontraktilität (dp/dt_{max}) sowie der O_2 -Verbrauch ermittelt und durch einen Drucker (Digital decwriter II) notiert.

Ein Swan-Ganz 7 F-Thermistor-Katheter wird in die linke V. femoralis eingeschoben, wobei unter Röntgenkontrolle seine Spitze in die A. pulmonalis gelegt wird. Dieser Katheter dient zur Messung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks ($\bar{P}_{AP}$), des pulmonalkapillären Verschußdrucks (PCWP), sowie zur Injektion in den rechten Vorhof.

$\bar{P}_{AP}$ und PCWP werden über einen Druckaufnehmer (P 23 JD Gould-Statham) auf den Blutdruckmonitor (AO - MOD 1131 A) übertragen.

In gleicher Weise kann der zentralvenöse Druck (CVP) aufgezeichnet werden. Dazu wird ein Venenkatheter durch die linke V. jugularis in die V. cava cranialis geschoben.

Ein zweiter Katheter in dieser Vene (mit Dreiwegehahn) dient zur Abnahme venösen Blutes, sowie zur intravenösen Injektion (Metoprolol, Gallopamil, gegebenenfalls Kalium) und Infusion (z. B. Ringerlösung).

Das Herzzeitvolumen (HZV) wird mit der Indikator-Verdünnungstechnik ermittelt.

Mit Hilfe des von Pfeiffer et al. (75) entwickelten vollautomatischen Thermodilutionsinjektors (Fa. Partik), der konstante Temperatur (1°C) und Infusionsgeschwindigkeit gewährleistet, werden 10 ml kalte physiologische Kochsalzlösung als thermischer Indikator in den rechten Vorhof injiziert. Die Indikatorverdünnungskurve wird über einen via A. femoralis eingeführten Faseroptik-Katheter aufgenommen, dessen Spitze im Aortenbogen liegt.

Durch den oben genannten Prozeßrechner wird daraus das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelt.

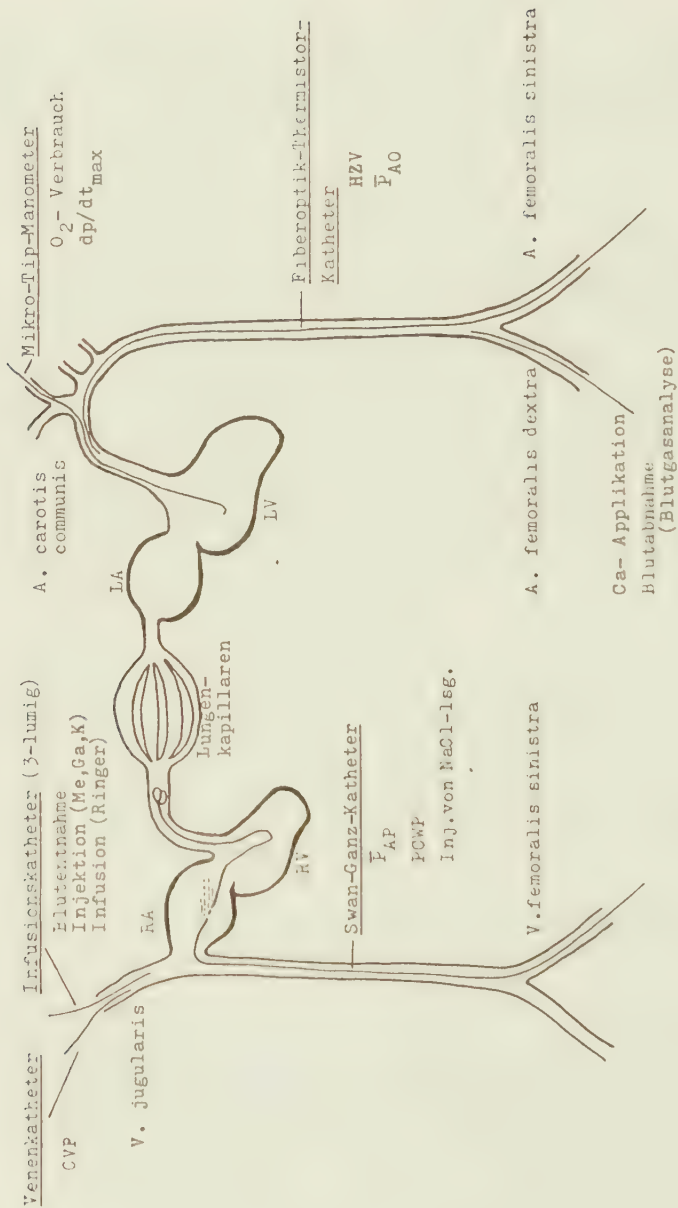


Abb. 1: Schema der Katheterplacierung (nach Pfeiffer et al.)

3.1.4. Gemessene und errechnete Parameter

Herzfrequenz	HF	(1/min)
Herzzeitvolumen	HZV	(l/min)
Aorten-Mitteldruck	$\bar{P}_{AO}$	(mmHg) und (kPa)
zentraler Venendruck	CVP	(mmHg) und (kPa)
Pulmonalarterien-Mitteldruck	$\bar{P}_{AO}$	(mmHg) und (kPa)
pulmonalkapillärer Verschußdruck	PCWP	(mmHg) und (kPa)
Kontraktilität	dp/dt_{max}	(mmHg/sec) und (kPa/sec)
O ₂ -Verbrauch des li. Ventrrikels	O ₂ -Verbrauch	$\frac{ml\ O_2}{min \times 100\ g}$
Schlagvolumen	$SV = \frac{HZV}{HF}$	(ml)
peripherer Gefäßwiderstand	$TSR = \frac{\bar{P}_{AO}-CVP}{HZV} \times 80$	(dyn x sec x cm ⁻⁵) und (10 ⁻⁴ kPa x sec x cm ⁻³)
pulmonaler Gefäßwiderstand	$TSR = \frac{\bar{P}_{AP}-PCWP}{HZV} \times 80$	(dyn x sec x cm ⁻⁵) und (10 ⁻⁴ kPa x sec x cm ⁻³)
Serum-Ca-Gesamtkonzentration		(mg/dl)

3.1.5. Versuchsplan

Es kommen drei Versuche zur Durchführung. In Versuch I werden die Gruppe A (n = 7) und die Gruppe B (n = 4) zusammengefaßt. Alle 11 Hunde werden einer Calcium-Belastung ausgesetzt.

In Versuch II erfährt die Gruppe A (n = 7) vor der Calcium-Belastung eine Prämedikation mit Metoprolol.

In Versuch III erfolgt die Calcium-Injektion bei den Hunden der Gruppe B (n = 4) nach Vorbehandlung mit Gallopamil.

3.1.6. Injektionslösungen

Als Ca-Injektionslösung wird CALCIUM DROBENA 10 $\pm$ verwendet (DROBENA Arzneimittel GmbH). Die Lösung enthält in 10 ml:

Calciumgluconat 1 H₂O 940 mg

Calcium-D-saccharat 4 H₂O 50 mg

in Aqua ad iniectionabilia.

1 ml entspricht 0,23 mmol Ca⁺⁺.

Als Betarezeptorenblocker wird Beloc^R (ASTRA Chemicals GmbH) verwendet. 1 Ampulle zu 5 ml enthält:

5 mg Metoprololtartrat.

Als Calciumantagonist kommt Gallopamil (D 600, Chemische Werke Minden GmbH) zum Einsatz. Die verwendete Lösung enthält:

2 mg Gallopamil in 1 ml.

3.1.7. Versuchsdurchführung

3.1.7.1. Vorbedingungen

Jedem Versuch geht ein fünfminütiger Beobachtungszeitraum voraus, in dessen Verlauf Herzfrequenz und mittlerer Aortendruck stabil sind bzw. nur geringe Schwankungen ($\pm 2\%$) aufweisen. Das EKG zeigt keine Besonderheiten, der Säure-Basenstatus ist ausgeglichen und die Serum-K-Konzentration bewegt sich im Normbereich.

3.1.7.2. Versuch I (Gruppen A und B, n = 11)

3.1.7.2.1. Dosierung und Applikation

Es werden 20 ml Ca-Drobena 10 % intraarteriell via A. femoralis als Bolus verabreicht. Die Injektionsdauer beträgt 60 sec.

3.1.7.2.2. Meßzeitpunkte

Nach Eintreten kreislaufstabiler Narkosebedingungen werden zur Ermittlung der Vorwerte die obengenannten Parameter zweimal im Abstand von 5 Minuten gemessen und das arithmetische Mittel gebildet. Weitere Messungen erfolgen 2, 5 und 15 Minuten nach abgeschlossener Ca-Injektion.

3.1.7.3. Versuch II (Gruppe A, n = 7)

3.1.7.3.1. Dosierung und Applikation

20 mg Metoprolol (Beloc^R) werden i. v. über die V. jugularis injiziert.

Nach vollem Wirkungseintritt des Betablockers (Vorwertmessung) werden 20 ml Ca-Drobena 10 % wie in Versuchsreihe I verabreicht.

3.1.7.3.2. Meßzeitpunkte

10 Minuten nach Metoprololgabe erfolgt eine Vorwertmessung. Die weiteren Messungen werden 2, 5 und 15 Minuten nach abgeschlossener Ca-Injektion durchgeführt.

3.1.7.4. Versuch III (Gruppe B, n = 4)

3.1.7.4.1. Dosierung und Applikation

Gallopamil wird in einer Dosierung von 2 mg über die V. jugularis injiziert.

Nach Wirkungseintritt des Ca-Blockers werden, wie in den Versuchsreihen I und II, 20 ml Ca-Drobena 10 % i. a. verabreicht.

3.1.7.4.2. Meßzeitpunkte

15 Minuten nach Gallopamilgabe und damit unmittelbar vor der Ca-Injektion wird ein Vorwert ermittelt. 2, 5 und 15 Minuten nach abgeschlossener Ca-Injektion erfolgen die weiteren Messungen.

3.1.8. Statistische Auswertung

Versuch I

Für jeden Meßzeitpunkt wird der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) berechnet. Die Mittelwerte 2, 5 und 15 Minuten nach Ca-Belastung werden jeweils mit dem Mittelwert der Vorwerte verglichen.

Auf Signifikanz der Unterschiede geprüft wird mit dem Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon für den Vergleich gepaarter Beobachtungen (82). Das Signifikanzniveau liegt bei $p \leq 0,05$ (signifikant = *) bzw. bei $p \leq 0,01$ (hochsignifikant = **).

Versuche II und III

Da die Meßwerte von zwei der sieben Tiere aus Versuch II nicht auswertbar sind (siehe 3.2. Ergebnisse), reduziert sich die Zahl auf $n = 5$.

Für jeden Meßzeitpunkt werden für Gruppe A ($n = 5$) und Gruppe B ($n = 4$) die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichungen (s) berechnet. Die Mittelwerte 2, 5 und 15 Minuten nach Ca-Belastung werden mit dem Mittelwert der Vorwerte verglichen. Zusätzlich werden die Vorwert-Mittelwerte sowie die 2, 5 und 15 Minuten-Mittelwerte mit den korrespondierenden Mittelwerten aus Versuch I verglichen.

Auf Signifikanz der Unterschiede wird mit dem t-Test für gepaarte Beobachtungen nach Student geprüft, wobei das Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$ (signifikant = *) liegt.

Wegen der geringen Fallzahlen ($n = 5$) bzw. ($n = 4$) ist die Verwendung einer parameterfreien statistischen Methode nicht möglich und auch die Anwendbarkeit des t-Tests nicht nachprüfbar.

Die statistische Auswertung soll daher lediglich als flankierende Maßnahme zur deskriptiven Darstellung gesehen werden.

3.2. ERGEBNISSE

Bei einem Hund der Gruppe A ($n = 7$) trat unmittelbar nach Metoprololgabe eine eminente Steigerung der Herzfrequenz von 124 Schlägen/min auf 173 Schläge/min ein, deren Ursache nicht geklärt werden konnte.

Bei einem anderen Hund dieser Gruppe kam es bei der Vorwertmessung zum Platzen des Wedge-Ballons, wodurch Luft in die A. pulmonalis gepumpt wurde. Daraufhin sank der pulmonalkapilläre Verschußdruck erheblich, während die Herzfrequenz stark anstieg.

Die Werte, die an diesen beiden Tieren gemessen wurden, können nicht repräsentativ sein, weshalb sie in der vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden.

Serum-Ca-Gesamtkonzentration

Die Serum-Ca-Gesamtkonzentration zum Zeitpunkt der ersten Vorwertmessung beträgt im Mittel 8,7 mg/dl. Die Mittelwerte der Bestimmungen nach Ca-Injektion liegen nach 2 Minuten bei 11,4 mg/dl, nach 5 Minuten bei 10,9 mg/dl und nach 15 Minuten bei 9,3 mg/dl.

In den prämedizierten Gruppen beträgt der Mittelwert der Serum-Ca-Gesamtkonzentration vor der Ca-Injektion 9,2 mg/dl - es liegt also wieder Normocalzämie vor. Die Mittelwerte 2 Minuten nach Ca-Injektion betragen 11,4 mg/dl, nach 5 Minuten 11,0 mg/dl und nach 15 Minuten 9,2 mg/dl (Bartels pers. Mitt.).

Herzfrequenz (HF), Tab. 2 S. 40, Abb. 2 S. 41

Ohne Prämedikation sinkt die Herzfrequenz 2 Minuten nach Ca-Belastung hochsignifikant ($p \leq 0,01$) von $105,5 \pm 25,1$ Schläge/min im Vorwert auf $89,8 \pm 21,2$ Schläge/min und bleibt bis zur 15. Minute auf diesem Niveau.

Nach Prämedikation mit Metoprolol sinkt die Herzfrequenz gegenüber dem Vorwert 2 Minuten nach Ca-Belastung um 11 Schläge/min von $101,4 \pm 24,04$ auf $90,4 \pm 19,22$ Schläge/min und bleibt bis zur 15. Minute erniedrigt. Signifikant ($p \leq 0,05$) sind die Unterschiede zur 2. und zur 15. Minute. Im Vergleich zur Kontrolle ist die Herzfrequenz zu allen Meßzeitpunkten signifikant ($p \leq 0,05$) erniedrigt und zwar von $116,8 \pm 23,95$ auf $101,4 \pm 24,04$ Schläge/min im Vorwert, von $102,8 \pm 22,49$ auf $90,4 \pm 19,22$ Schläge/min nach 2 Minuten, von $107,0 \pm 23,35$ auf $90,4 \pm 18,00$ Schläge/min nach 5 Minuten und $108,4 \pm 24,73$ auf $90,0 \pm 16,99$ Schläge/min nach 15 Minuten.

Unter Gallopamil-Prämedikation sinkt die Herzfrequenz gegenüber dem Vorwert zur 2. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) von $87,8 \pm 16,7$ auf $76,8 \pm 11,64$ Schläge/min und weiter auf $69,0 \pm 9,13$ Schläge/min zur 15. Minute. Gegenüber der Kontrolle sind die Werte leicht herabgesetzt.

Tabelle 2: Herzfrequenz in Schlägen/min (1/min)

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

Versuch I			Versuch II			Versuch III		
Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
Ca			Ko			Ko		
n = 11			n = 5			n = 4		
t (min)	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	s
VW	105,5	25,1	116,8	24,0	101,4	91,4	5,5	16,7
2	** 89,8	21,2	* 102,8	22,5	* 90,4	* 79,5	13,5	* 76,8 11,6
5	** 90,3	24,5	107,4	23,4	90,2	* 73,5	13,5	* 72,3 9,2
15	** 91,4	26,2	108,4	24,7	* 90,0	* 71,8	10,9	* 69,0 9,1

signifikant gegen VW: * hochsignifikant gegen VW: **
signifikant gegen Ko: o

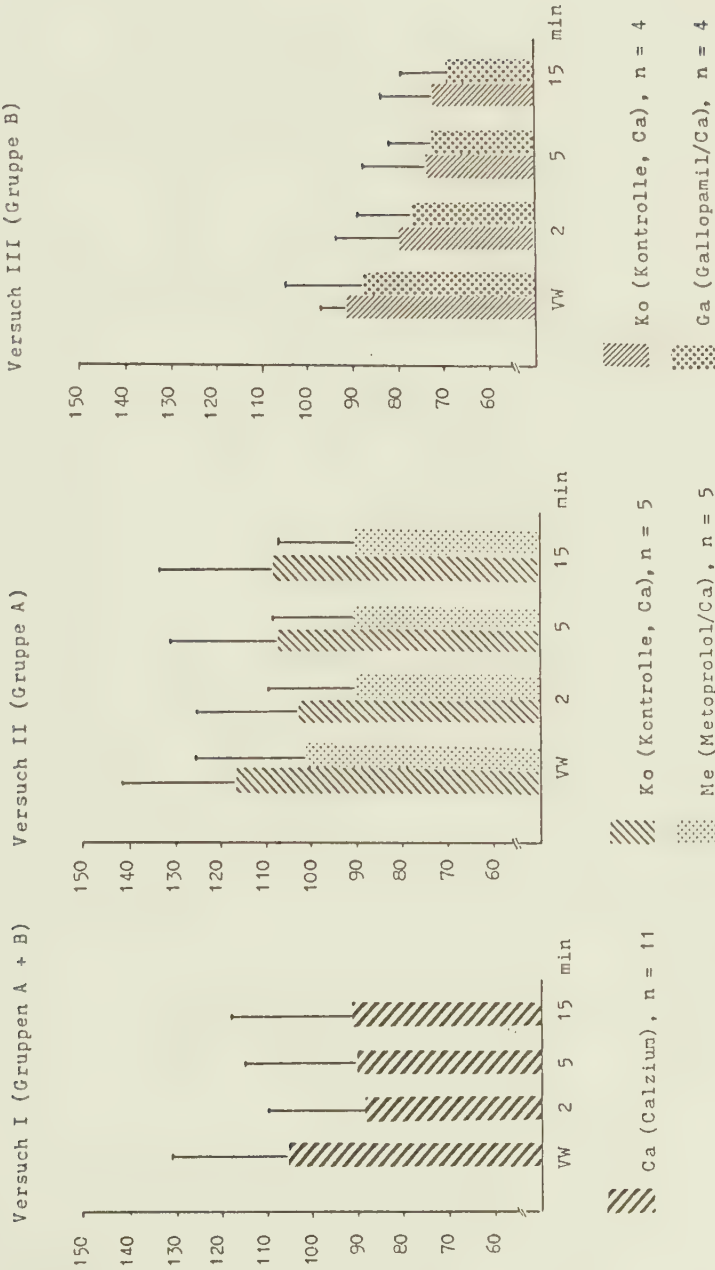


Abb.2 : Herzfrequenz in Schlägen/min (1/min)

Herzzeitvolumen (HZV), Tab. 3 S. 43, Abb. 3 S. 44

Zur 2. und 5. Minute nach Ca-Applikation ist das Herzzeitvolumen geringfügig erniedrigt, um zur 15. Minute deutlich, jedoch nicht signifikant, von $4,37 \pm 1,71$ auf $3,75 \pm 1,03$ l/min im Vorwert abzufallen.

Unter Metoprolol-Prämedikation steigt das Herzzeitvolumen 2 Minuten nach Ca-Belastung signifikant ($p \leq 0,05$) von $2,99 \pm 1,13$ l/min im Vorwert auf $3,57 \pm 0,96$ l/min und bleibt zur 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht. Zur 15. Minute sinken die Werte leicht ab, so daß der Unterschied nicht mehr signifikant ist. Gegenüber der Kontrolle liegen die Werte niedriger, wobei die Unterschiede im Vorwert, sowie zur 2. und 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) sind: Der Vorwert sinkt von $4,41 \pm 1,17$ auf $2,99 \pm 1,13$ l/min, der 2-Minutenwert von $4,30 \pm 0,78$ auf $3,57 \pm 0,96$ l/min und der 5-Minutenwert von $4,65 \pm 1,07$ auf $3,41 \pm 0,93$ l/min.

Unter Prämedikation mit Gallopamil steigt das Herzzeitvolumen nach Ca-Belastung gegenüber dem Vorwert zur 2. Minute deutlich, jedoch nicht signifikant, von $3,95 \pm 0,68$ auf $4,88 \pm 1,62$ l/min und ist zur 5. Minute auf $4,49 \pm 1,00$ l/min erhöht. Anschließend fallen die Werte wieder ab, so daß der 15-Minutenwert mit $3,42 \pm 0,92$ l/min unter dem Vorwert liegt. Im Vergleich zur Kontrolle ist das Herzzeitvolumen im Vorwert niedriger, während zu den übrigen Zeiten keine Unterschiede bestehen.

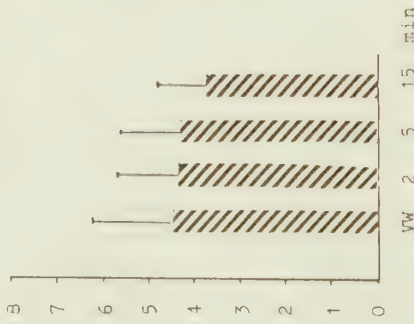
Tabelle 3: Herzzeitvolumen in l/min

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i. a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

t (min)	Versuch I			Versuch II			Versuch III		
	Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
	Ca	n = 11		Ko	n = 5	Me	Ko	n = 4	Ga
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$
VW		4,37	1,71	4,41	1,17	2,99	5,00	2,09	3,95
2		4,32	1,26	4,30	0,78	*	5,01	1,29	4,88
5		4,26	1,26	4,65	1,07	*	4,48	1,17	4,49
15		3,75	1,03	4,06	1,04	3,13	3,88	0,59	3,42
						1,13			0,68
						0,96			1,62
						0,93			1,00
						1,00			0,92

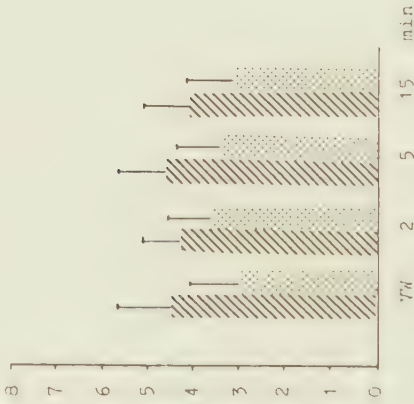
signifikant gegen VW: *
signifikant gegen Ko: o

Versuch I (Gruppen A + B)



Ca (Calzium), n = 11

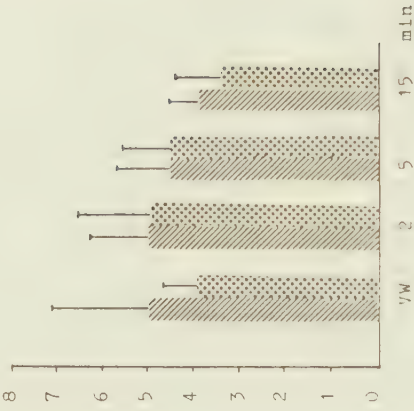
Versuch II (Gruppe A)



Ko (Kontrolle, Ca), n = 5

Me (Metoprolol/Ca), n = 5

Versuch III (Gruppe B)



Ko (Kontrolle, Ca), n = 4

Ca (Callopamil/Ca), n = 4

Abb. 3: Herzzeitvolumen in l/min

Aorten-Mitteldruck ($\bar{P}_{AO}$), Tab. 4 S. 46, Abb. 4 S. 47

Zwei Minuten nach Ca-Belastung ist der Aorten-Mitteldruck mit $105,9 \pm 27,1$ mmHg ($14,12 \pm 3,61$ kPa) gegenüber dem Vorwert von $103,6 \pm 26,40$ mmHg ($13,81 \pm 3,52$ kPa) leicht erhöht. Zur 5. Minute steigen die Werte hochsignifikant ($p \leq 0,01$) von $103,6 \pm 26,40$ mmHg ($13,81 \pm 3,52$ kPa) im Vorwert auf $109,9 \pm 28,32$ mmHg ($14,65 \pm 3,78$ kPa) und erreichen nach 15 Minuten wieder das Niveau des 2-Minutenwertes.

Nach Prämedikation mit Metoprolol steigt der Aorten-Mitteldruck 2 Minuten nach Ca-Belastung signifikant ($p \leq 0,05$) von $90,6 \pm 14,54$ mmHg ($12,08 \pm 1,94$ kPa) auf $101,0 \pm 14,61$ mmHg ($13,46 \pm 1,95$ kPa) an. Zur 5. und 15. Minute sind die Werte noch deutlich, jedoch nicht signifikant, erhöht. Zu allen Meßzeiten liegen die Werte deutlich, jedoch nicht signifikant, unter denjenigen der Kontrolle.

Nach Prämedikation mit Gallopamil steigt der mittlere Aortendruck zur 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) von $89,5 \pm 15,86$ mmHg ($11,93 \pm 2,11$ kPa) im Vorwert auf $99,3 \pm 17,73$ mmHg ($13,24 \pm 2,36$ kPa). Zur 2. und 15. Minute sind die Werte deutlich, jedoch nicht signifikant, erhöht. Gegenüber der Kontrolle liegen alle Werte erheblich niedriger.

Ein vergleichbarer Unterschied wie im Vorwert, der von $106,1 \pm 17,70$ mmHg ($14,14 \pm 2,36$ kPa) auf $89,50 \pm 15,86$ mmHg ($11,93 \pm 2,11$ kPa) fällt, tritt auch zu den übrigen Meßzeitpunkten auf.

Wegen der geringen Fallzahl konnte trotz der deutlichen Unterschiede statistisch keine Signifikanz errechnet werden.

Tabelle 4: Aorten-Mitteldruck in mm Hg (kPa)

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

Versuch I			Versuch II			Versuch III			
Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B			
Ca			Ko			Ko			
n = 11			n = 5			n = 4			
Ga			Me			Ga			
n = 4			n = 5			n = 4			
t (min)	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	s	
VW	103,6 (13,81)	26,40 (3,52)	99,3 (13,24)	18,27 (2,44)	90,6 (12,08)	106,1 (14,14)	17,70 (2,36)	89,5 (11,93)	15,80 (2,11)
2	105,9 (14,12)	27,10 (3,61)	104,0 (13,86)	15,61 (2,08)	101,0 (13,46)	107,5 (14,33)	23,33 (3,11)	95,3 (12,70)	18,87 (2,52)
5	109,9 (14,65)	28,32 (3,78)	109,0 (14,53)	18,72 (2,50)	99,6 (13,28)	111,0 (14,80)	25,87 (3,45)	99,3 (13,24)	17,73 (2,36)
15	106,0 (14,13)	27,19 (3,62)	106,2 (14,13)	17,98 (2,40)	97,0 (12,93)	106,0 (14,13)	21,56 (2,07)	95,3 (12,70)	17,56 (2,34)

signifikant gegen VW: *

hochsignifikant gegen VW: **

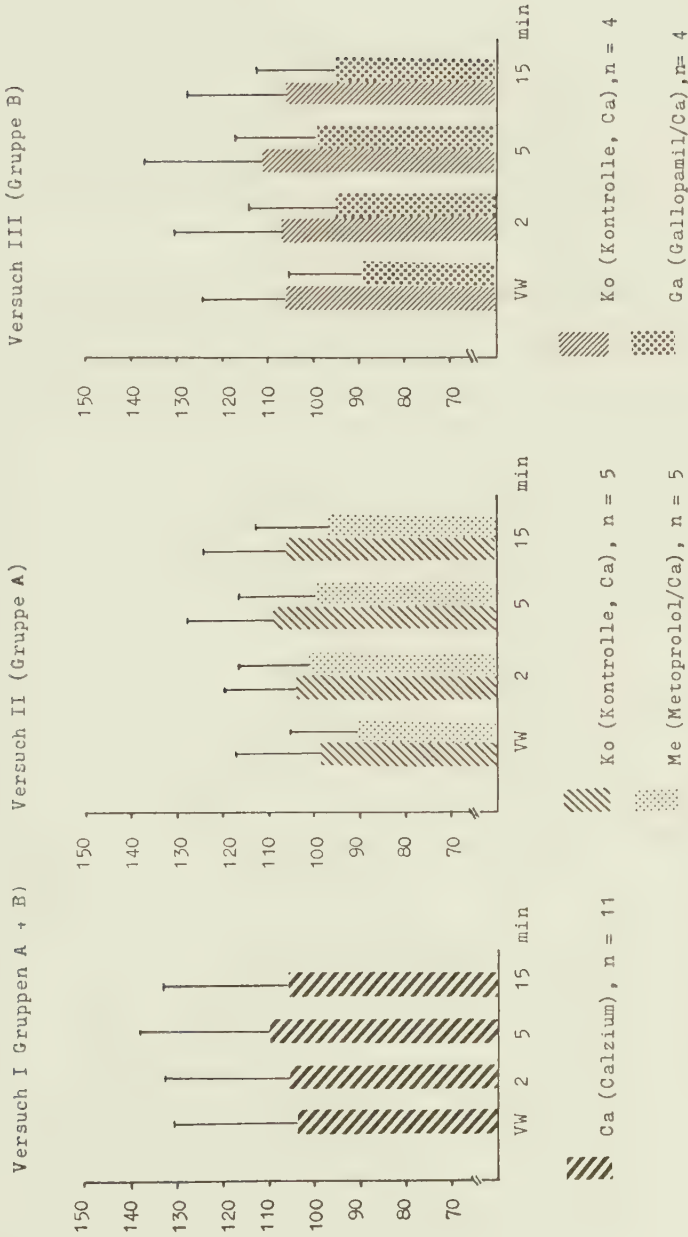


Abb. 4: Aorten-Mitteldruck in mm Hg. Δ 0,133 kPa

Zentraler Venendruck (CVP), Tab. 5 S. 49, Abb. 5 S. 50

Zwei Minuten nach Calcium-Gabe steigt der zentrale Venendruck signifikant ($p \leq 0,05$) von $3,64 \pm 2,11$ mmHg ($0,485 \pm 0,281$ kPa) auf $4,17 \pm 2,11$ mmHg ($0,556 \pm 0,281$ kPa) und bleibt bis zur 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht. Zur 15. Minute ist der Anstieg nicht mehr signifikant.

Unter Prämedikation mit Metoprolol steigen die Werte gegenüber dem Vorwert zu allen Meßzeitpunkten an. Im Vergleich mit der Kontrolle liegen die Werte niedriger, mit Ausnahme des 15-Minutenwertes, der höher liegt. Die Unterschiede sind in keinem Fall signifikant.

Nach Gallopamil-Prämedikation steigen die Werte zur 5. Minute gegenüber dem Vorwert leicht an, um bis zur 15. Minute unter das Ausgangsniveau abzufallen. Gegenüber den Kontrollwerten ergaben sich keine gerichteten Änderungen.

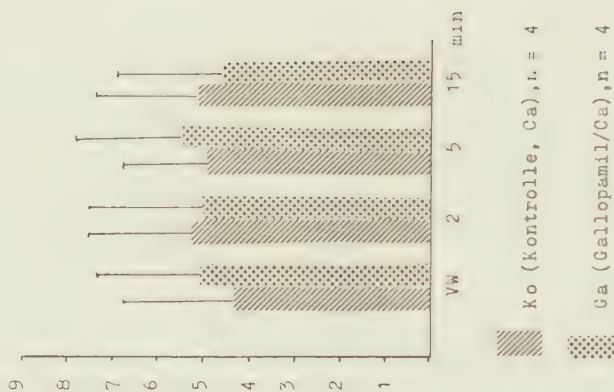
Tabelle 5: Zentraler Venendruck in mm Hg (kPa)

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

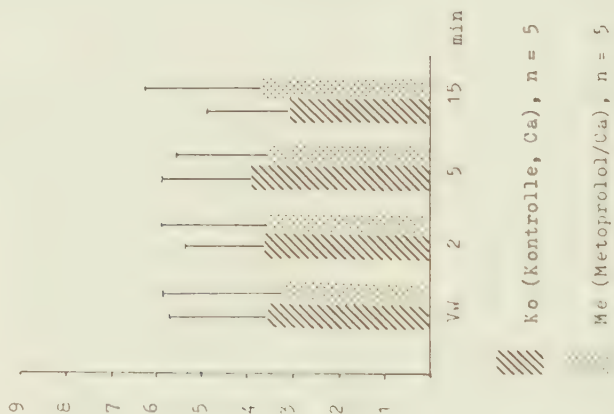
		Versuch II				Versuch III			
		Gruppe A + B				Gruppe B			
		Ca		Ko		Me		Ko	
		n = 11		n = 5		n = 5		n = 4	
t (min)		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
VW		3,64 (0,485)	2,11 (0,281)	3,50 (0,467)	2,10 (0,280)	3,17 (0,423)	2,57 (0,343)	4,31 (0,575)	2,39 (0,319)
2	*	4,17 (0,556)	2,11 (0,281)	3,63 (0,484)	1,70 (0,227)	3,50 (0,467)	2,29 (0,305)	5,25 (0,700)	2,33 (0,311)
5	*	4,11 (0,548)	1,87 (0,249)	3,88 (0,517)	1,89 (0,252)	3,50 (0,467)	2,00 (0,267)	4,88 (0,651)	1,84 (0,245)
15		3,83 (0,511)	2,21 (0,295)	3,13 (0,417)	1,80 (0,240)	3,66 (0,488)	2,52 (0,336)	5,13 (0,684)	2,25 (0,300)
								5,00 (0,667)	2,27 (0,303)
								5,00 (0,667)	2,45 (0,741)
								5,38 (0,717)	2,29 (0,305)
								4,50 (0,600)	2,27 (0,303)

signifikant gegen VW: *

Versuch III (Gruppe B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch I (Gruppen A + B)

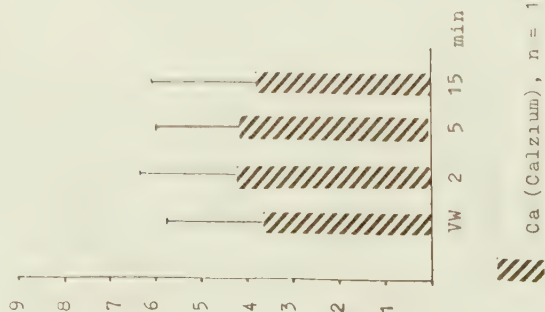


Abb. 5: Zentraler Venendruck in mm Hg $\approx$ 0,133 kPa

Pulmonalarterien-Mitteldruck ($\bar{P}_{AP}$), Tab. 6 S. 52, Abb. 6 S. 53

Unter Ca-Belastung ändert sich der Pulmonalarterien-Mitteldruck gegenüber dem Vorwert zu keinem der Meßzeitpunkte, weder ohne Prämedikation noch nach vorheriger Gabe von Metoprolol oder Gallopamil.

Gegenüber den Kontrollwerten ist unter Metoprolol-Einfluß kein Unterschied feststellbar, während unter Gallopamil-Prämedikation die Werte durchweg geringfügig niedriger liegen, mit Ausnahme des 15-Minutenwertes, der erhöht ist.

Tabelle 6: Pulmonalarterien-Mitteldruck in mm Hg (kPa)

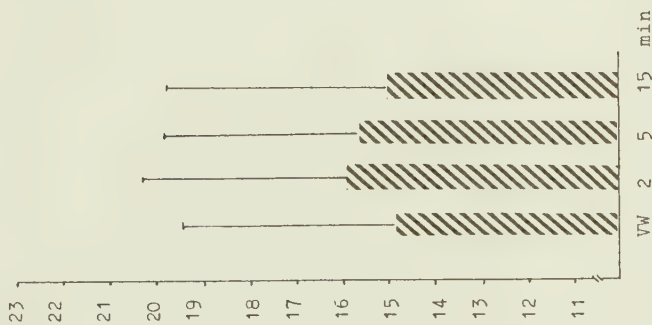
Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

t (min)	Versuch I				Versuch II				Versuch III			
	Gruppen A + B				Gruppe A				Gruppe B			
	Ca				Ko				Ko			
	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 4	n = 4	n = 4	n = 4
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
VW	14,80 (1,970)	4,51 (0,601)			15,25 (2,030)	4,19 (0,559)	16,10 (2,150)	6,93 (0,924)	13,63 (1,810)	2,78 (,371)	13,25 (1,780)	2,22 (0,296)
2	* 15,95 (2,130)	4,36 (0,581)			16,10 (2,150)	4,76 (0,635)	16,20 (2,160)	3,68 (0,491)	15,25 (2,070)	2,75 (0,367)	13,88 (1,850)	2,02 (0,289)
5	** 15,59 (2,080)	4,22 (0,563)			16,00 (2,130)	4,08 (0,544)	16,20 (2,160)	3,42 (0,456)	14,38 (1,920)	3,09 (0,412)	13,25 (1,770)	2,03 (0,351)
15	15,05 (2,000)	4,76 (0,627)			15,70 (2,090)	4,21 (0,561)	15,80 (2,110)	4,21 (0,561)	11,00 (1,470)	2,70 (0,360)	13,00 (1,730)	2,48 (0,357)

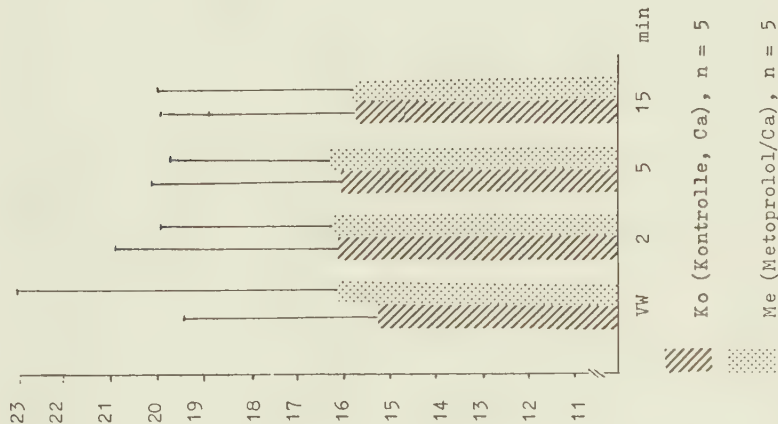
signifikant gegen VW: *

hochsignifikant gegen VW: **

Versuch I (Gruppen A + B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch III (Gruppe B)

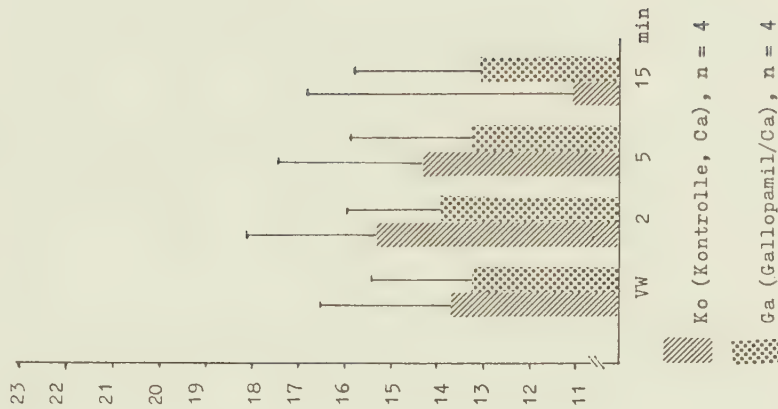


Abb. 6: Pulmonalarterien- Mitteldruck in mm Hg $\hat{=}$ 0,133 kPa

Pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP), Tab. 7 S. 55

Abb. 7 S. 56

Unter Ca-Belastung steigt der pulmonalkapilläre Verschlußdruck zu allen Meßzeitpunkten deutlich an. Signifikant ($p \leq 0,05$) ist der Unterschied nur zur 5. Minute mit einem Anstieg von $6,68 \pm 2,97$ mmHg ($0,890 \pm 0,396$ kPa) im Vorwert auf $7,64 \pm 2,77$ mmHg ($1,018 \pm 0,369$ kPa).

Nach Prämedikation mit Metoprolol sinken die Werte unter Ca-Belastung gegenüber dem Vorwert zu allen Meßzeitpunkten deutlich, aber nicht signifikant.

Gegenüber der Kontrolle sind die Werte stets erhöht, signifikant ($p \leq 0,05$) allerdings nur im 15-Minutenwert mit einem Anstieg von $6,60 \pm 2,43$ mmHg ($0,88 \pm 0,32$ kPa) auf $8,10 \pm 2,70$ mmHg ($1,08 \pm 0,36$ kPa).

Unter Gallopamil-Prämedikation steigt der pulmonalkapilläre Verschlußdruck gegenüber dem Vorwert leicht an. Im Vergleich zur Kontrolle treten keine wesentlichen Unterschiede auf.

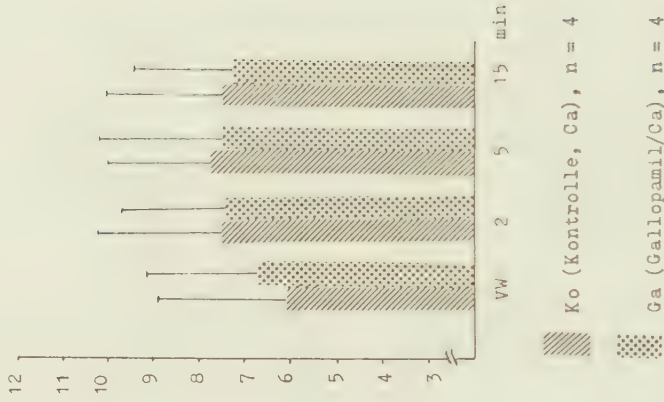
Tabelle 7: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mm Hg (kPa)

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppe A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

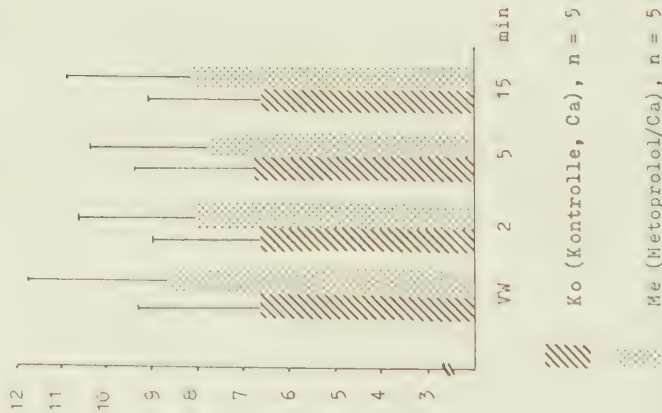
Versuch I			Versuch II			Versuch III		
Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
Ca			Ko			Ko		
n = 11			n = 5			n = 5		
t (min)	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
VW	6,68 (0,890)	2,97 (0,396)	6,65 (0,886)	2,66 (0,355)	8,60 (1,145)	3,07 (0,409)	6,06 (0,808)	2,77 (0,369)
2	7,50 (0,999)	2,38 (0,317)	6,70 (0,893)	2,33 (0,311)	8,00 (1,066)	2,55 (0,340)	7,50 (1,000)	2,73 (0,364)
5	* 7,64 (1,018)	2,77 (0,369)	6,80 (0,906)	2,59 (0,345)	7,70 (1,026)	2,49 (0,332)	* 7,75 (1,033)	2,22 (0,296)
15	7,60 (1,013)	2,92 (0,389)	6,60 (0,880)	2,43 (0,324)	8,10 (1,080)	2,70 (0,360)	7,50 (1,000)	2,52 (0,336)
							7,25 (0,966)	2,22 (0,296)

signifikant gegen VW: *
signifikant gegen Ko: o

Versuch III (Gruppe B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch I (Gruppen A + B)

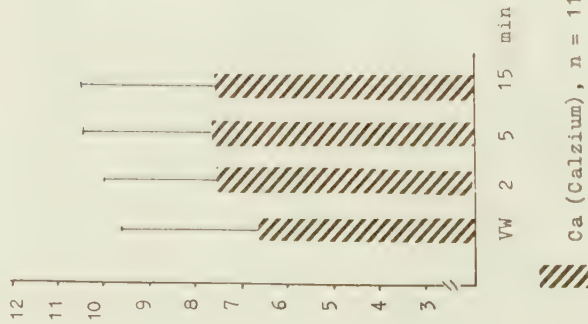


Abb. 7: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mm Hg $\pm$ 0,133 kPa

Kontraktilität ($dp/dt_{\max}$), Tab. 8 S. 58, Abb. 8 S. 59

Unter der Wirkung von Calcium steigt die Kontraktilität hochsignifikant ($p \leq 0,01$) nach 2 Minuten von 2529 ± 1063 mmHg ($337,1 \pm 141,7$ kPa) und bleibt bis zur 5. Minute hochsignifikant ($p \leq 0,01$) erhöht, während der Anstieg zur 15. Minute nicht mehr signifikant ist.

Nach Prämedikation mit Metoprolol wird ebenfalls ein Ansteigen der Werte gegenüber dem Vorwert zu allen Meßzeitpunkten beobachtet, wobei der 2-Minutenwert mit 1931 ± 600 mmHg ($257,0 \pm 80,0$ kPa) gegenüber 1428 ± 370 mmHg ($190,0 \pm 49,0$ kPa) im Vorwert signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht ist. Gegenüber der Kontrolle liegen alle Werte deutlich, jedoch nicht signifikant niedriger.

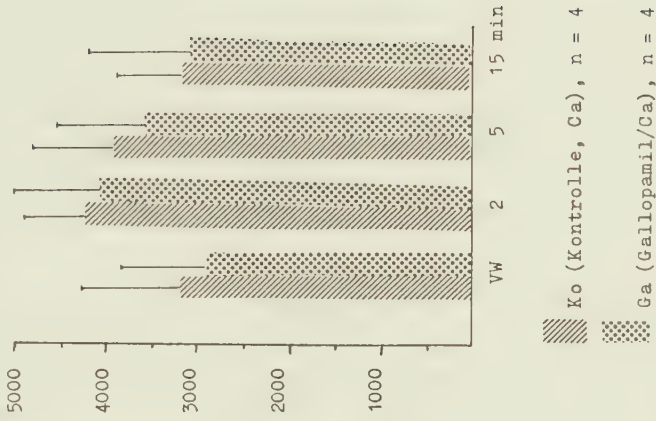
Unter dem Einfluß von Gallopamil ist die Kontraktilität zu allen Meßzeitpunkten gegenüber dem Vorwert erhöht, wobei die Unterschiede zur 2. und 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) sind. Gegenüber der Kontrollgruppe bestehen keine wesentlichen Veränderungen.

Tabelle 8: Kontraktilität in mm Hg/sec (kPa/sec)

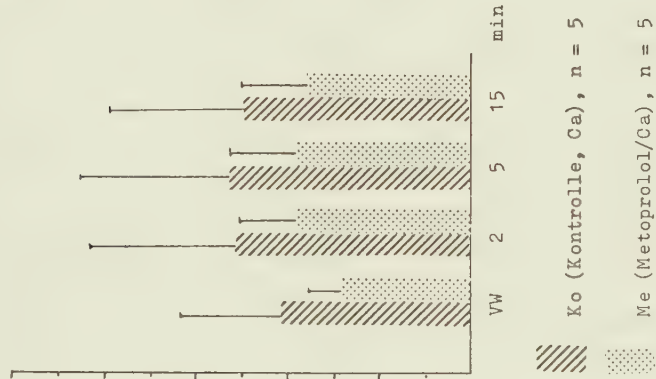
Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

Versuch I			Versuch II			Versuch III		
Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
Ca			Ko			Ko		
n = 11			n = 5			n = 4		
$\bar{x}$			$\bar{x}$			$\bar{x}$		
s			s			s		
t (min)								
VW	2529 (337,1)	1063 (141,7)	2117 (282,2)	1073 (143,0)	1428 (190,0)	3236 (431,4)	1067 (142,2)	2892 (385,5)
2	** 3206 (427,4)	1352 (180,2)	2618 (348,9)	1583 (211,0)	* 1931 (257,0)	* 4236 (563,3)	666 (88,8)	* 4077 (543,5)
5	** 3097 (412,8)	1328 (177,0)	2653 (353,7)	1634 (217,6)	1890 (252,0)	* 3905 (520,5)	870 (116,0)	* 3571 (470,0)
15	2700 (359,9)	1101 (146,8)	2468 (329,0)	1437 (191,6)	1779 (237,0)	3276 (436,7)	700 (93,3)	3122 (416,2)

Versuch III (Gruppe B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch I (Gruppen A + B)

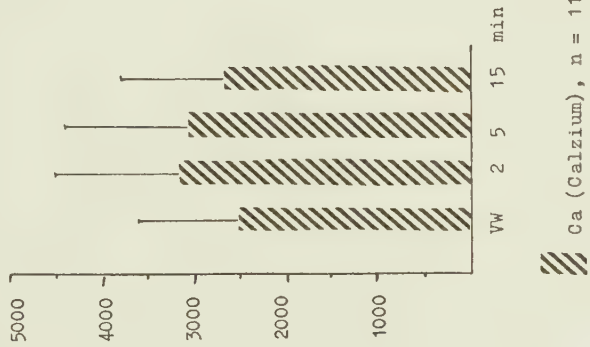


Abb. 8: Kontraktilität in mm Hg/sec $\pm$ 0,133 kPa / sec

Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels (O_2 -Verbrauch)

Tab. 9 S. 61, Abb. 9 S. 62

Zwei und fünf Minuten nach Ca-Applikation treten keine Veränderungen im O_2 -Verbrauch auf, während die 15-Minutenwerte mit $6,66 \pm 1,82$ ml O_2 /min $\times$ 100 g leicht und nicht signifikant unter dem Vorwert von $7,17 \pm 1,77$ ml O_2 /min $\times$ 100 g liegen.

Unter Prämedikation mit Metoprolol ergeben sich gegenüber dem Vorwert keine wesentlichen Veränderungen.

Im Vergleich zu den Kontrollwerten ist der O_2 -Verbrauch zu allen Meßzeitpunkten deutlich herabgesetzt. Signifikant ($p \leq 0,05$) ist der Unterschied jedoch nur im 5-Minutenwert, mit $5,67 \pm 0,94$ ml O_2 /min $\times$ 100 g gegenüber $7,46 \pm 1,96$ ml O_2 /min $\times$ 100 g.

Nach Gallopamil-Prämedikation steigen die Werte gegenüber dem Vorwert von $6,43 \pm 1,74$ ml O_2 /min $\times$ 100 g zur 2. Minute leicht an, um anschließend wieder abzufallen. Zur 15. Minute liegen die Werte mit $5,69 \pm 1,60$ ml O_2 /min $\times$ 100 g unter dem Vorwert.

Gegenüber der Kontrolle werden keine gerichteten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 9: O₂-Verbrauch des li. Ventrikels $\left(\frac{\text{ml O}_2}{\text{min} \times 100 \text{ g}} \right)$

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

t (min)	Versuch I				Versuch II				Versuch III			
	Gruppen A + B				Gruppe A				Gruppe B			
	Ca		Ko		Ko		Me		Ko		Ga	
	n = 11	s	n = 5	s	n = 5	s	n = 5	s	n = 4	s	n = 4	s
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
VW	7,17	1,77	7,14	1,95	5,56	0,93			7,13	1,18	6,43	1,74
2	7,01	1,33	7,22	1,81			5,80	0,72	7,12	0,58	7,31	1,68
5	6,98	1,49	7,46	1,96	5,67	0,94			6,67	0,52	6,22	1,43
15	6,66	1,82	7,48	2,17	5,48	0,99			5,85*	0,59	5,69	1,60

signifikant gegen Vw: *

signifikant gegen Ko: o

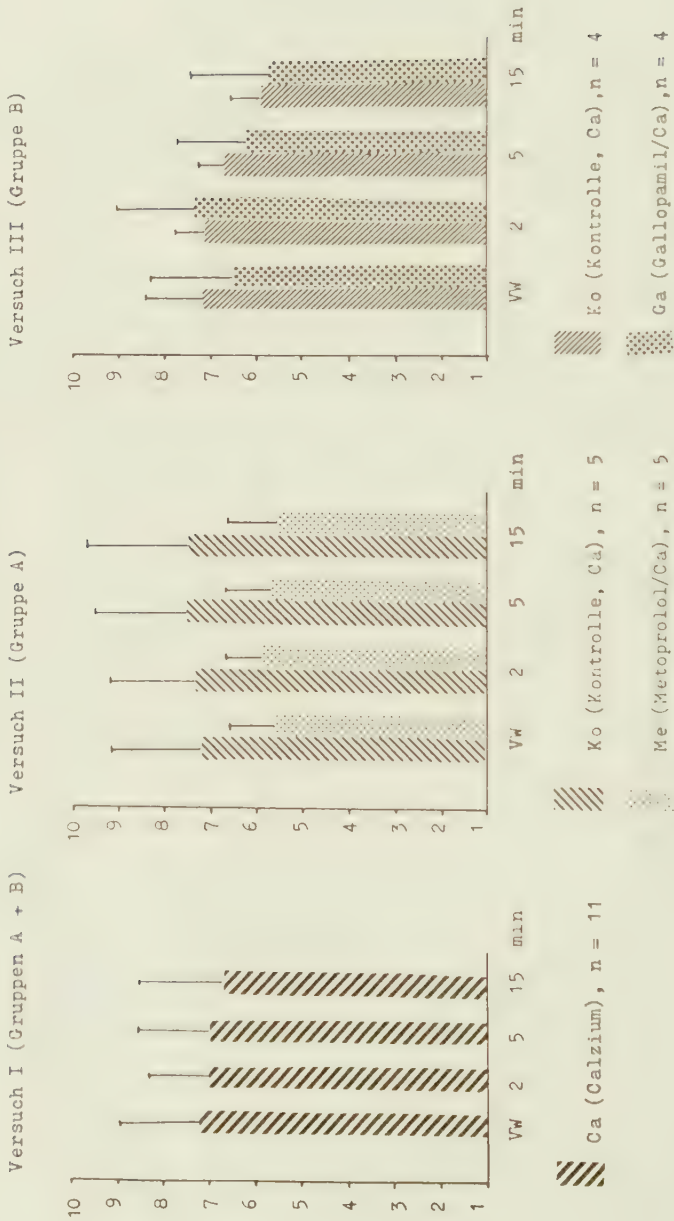


Abb. 9: O_2 -Verbrauch des li. Ventrikels in $\frac{ml\ O_2}{min \times 100g}$

Schlagvolumen (SV), Tab.10 S. 64, Abb.10 S.65

Das Schlagvolumen steigt unter Ca-Medikation 2 Minuten p. i. signifikant ($p \leq 0,05$) von $42,86 \pm 20,20$ ml auf $50,27 \pm 19,32$ ml und bleibt bis zur 5. Minute signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht. Nach 15 Minuten wird der Ausgangswert wieder erreicht.

Nach Metoprolol-Prämedikation steigt das Schlagvolumen 2 Minuten nach Ca-Belastung deutlich, jedoch nicht signifikant. Nach 5 Minuten sind die Werte mit $38,49 \pm 14,32$ ml signifikant ($p \leq 0,05$) gegenüber dem Vorwert von $31,85 \pm 14,98$ ml erhöht. Zur 15. Minute sinkt das Schlagvolumen wieder leicht ab, bleibt jedoch signifikant ($p \leq 0,05$) erhöht. Gegenüber der Kontrolle sinkt das Schlagvolumen im Vorwert deutlich, jedoch nicht signifikant, von $37,76 \pm 12,00$ ml auf $31,85 \pm 14,98$ ml. Zur 2. und 5. Minute bleibt der Unterschied auf diesem Niveau, während zur 15. Minute nur noch ein geringer Unterschied besteht.

Unter Prämedikation mit Gallopamil steigt das Schlagvolumen von $46,86 \pm 15,31$ ml im Vorwert auf $63,21 \pm 15,41$ ml zur 2. Minute und bleibt zur 5. Minute auf dieser Höhe. Signifikant sind diese Veränderungen nicht. Zur 15. Minute sind die Werte noch gering erhöht.

Gegenüber der Kontrolle sinken die Werte im Vorwert von $55,62 \pm 28,10$ ml auf $46,86 \pm 15,31$ ml und zur 15. Minute von $55,41 \pm 13,88$ ml auf $49,58 \pm 12,21$ ml, ohne daß die Differenz signifikant ist. Zur 2. und 5. Minute bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

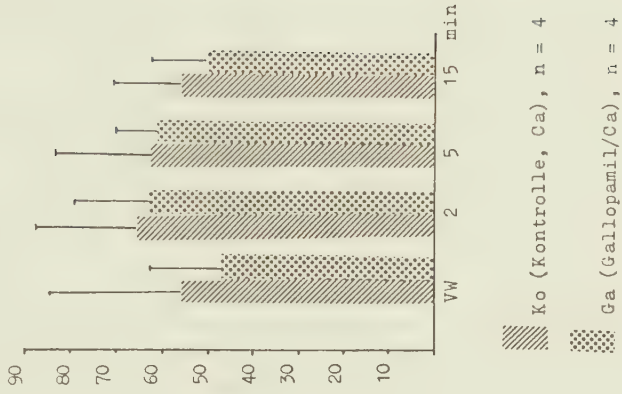
Tabelle 10: Schlagvolumen in ml

Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

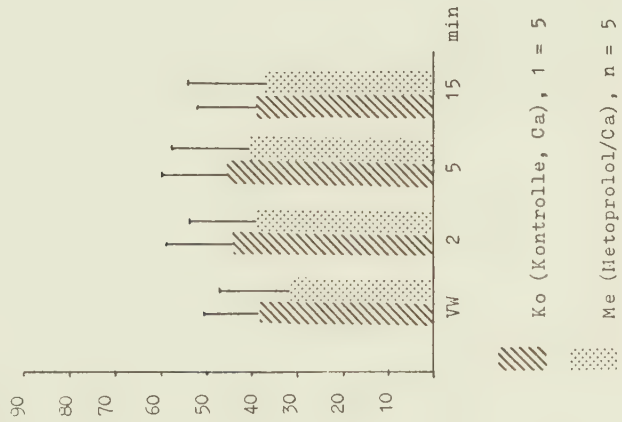
t (min)	Versuch I			Versuch II			Versuch III		
	Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
	Ca	Ko	Me	Ko	Me	Ko	Ko	Ga	
	n = 11	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 4	n = 4	n = 4	
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
VW	42,86	37,76	31,85	46,86	15,31	55,62	28,10	46,86	15,31
2	50,27	44,03	38,49	64,75	21,69	64,75	21,69	63,21	15,41
5	49,48	45,24	40,38	62,52	19,84	62,52	19,84	61,94	8,89
15	43,45	39,37	37,23	55,41	13,88	55,41	13,88	49,58	12,21

signifikant gegen VW: *

Versuch III (Gruppe B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch I (Gruppen A + B)

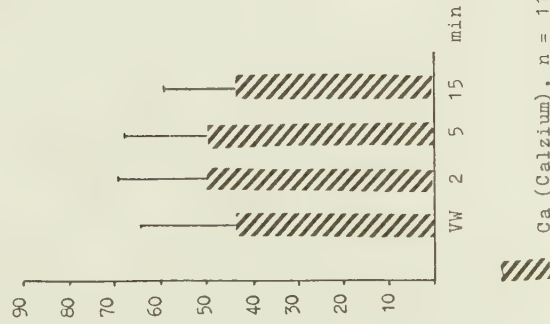


Abb. 10: Schlagvolumen in ml

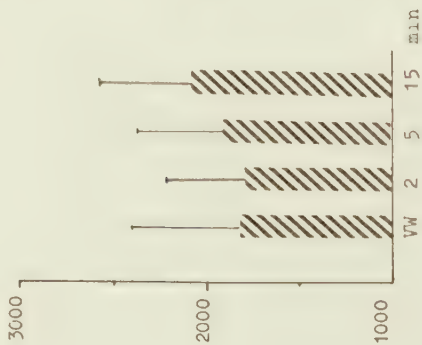
Peripherer Gefäßwiderstand (TSR), Tab. 11 S. 67, Abb. 11 S. 68

Unter Calcium-Belastung wird ab der 5. Minute ein Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes gegenüber dem Vorwert von $1821 \pm 586 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($10^{-4} \text{ kPa} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-3}$) beobachtet, der zur 15. Minute mit $2082 \pm 474 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($10^{-4} \text{ kPa} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-3}$) signifikant ($p \leq 0,05$) ist.

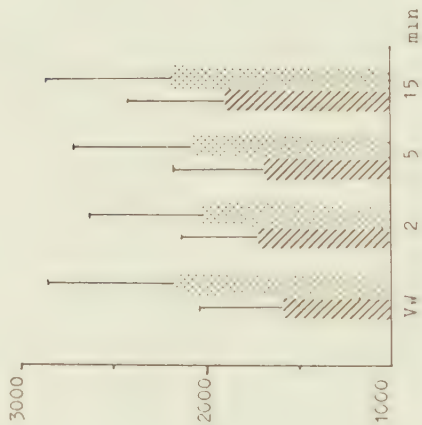
Nach Metoprolol-Prämedikation ergeben sich gegenüber dem Vorwert keine Unterschiede, während die Werte gegenüber der Kontrolle zu allen Meßzeitpunkten auf einem deutlich, jedoch nicht signifikant, höheren Niveau liegen.

Nach Gallopamil-Prämedikation sind die Werte gegenüber dem Vorwert nur zur 15. Minute erhöht und gegenüber der Kontrolle treten keine wesentlichen Unterschiede auf.

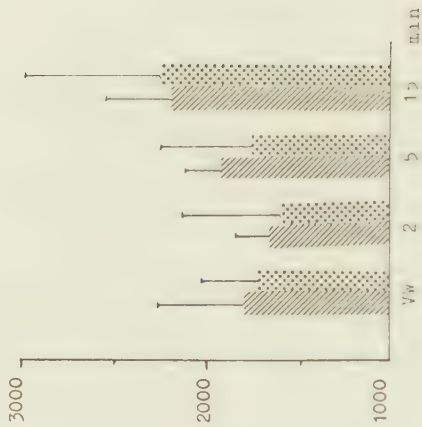
Versuch I (Gruppen A + B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch III (Gruppe B)



Ca (Calcium), n = 11

Ko (Kontrolle, Ca), n = 5

Ko (Kontrolle, Ca), n = 4

Me (Metoprolol/Ca), n = 5

Ga (Gallopamil/Ca), n = 4

Abb. 11: Peripherer Gefäßwiderstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($10^{-4} \text{Pa} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-3}$)

Pulmonaler Gefäßwiderstand (TPR), Tab. 12 S. 70, Abb. 12 S. 71

Calzium beeinflusst den pulmonalen Gefäßwiderstand zu keinem der Meßzeitpunkte.

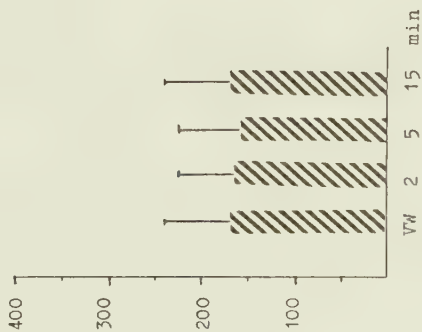
Unter dem Einfluß von Metoprolol sind die Werte im Vergleich zur Kontrolle im Vorwert, sowie zur 5. und 15. Minute leicht erhöht, während unter Gallopamil-Einfluß keine gerichteten Veränderungen feststellbar sind.

Tabelle 12: Pulmonaler Gefäßwiderstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($10^{-4} \text{ kPa} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-3}$)

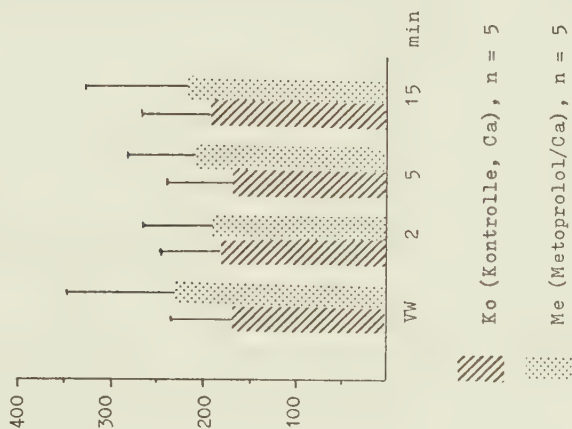
Mittelwerte mit Standardabweichungen
bei i.a. Ca-Gabe ohne Prämedikation (Versuch I, Gruppen A + B),
nach Prämedikation mit Metoprolol (Versuch II, Gruppe A) bzw.
Gallopamil (Versuch III, Gruppe B)

t (min)	<u>Versuch I</u>			<u>Versuch II</u>			<u>Versuch III</u>		
	Gruppen A + B			Gruppe A			Gruppe B		
	Ca	n = 11	s	Ko	n = 5	Me	Ko	n = 4	Ga
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$
VW	168	69		167	66	227	143	84	136
2	167	60		179	62	191	131	61	117
5	159	62		167	68	208	123	54	107
15	169	68		190	73	216	128	54	144
									34
									44
									30
									49

Versuch I (Gruppen A + B)



Versuch II (Gruppe A)



Versuch III (Gruppe B)

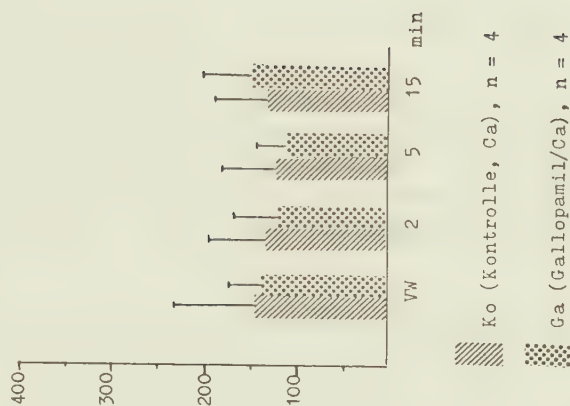


Abb. 12: Pulmonaler Gefäßwiderstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($10^{-4} \text{ kPa} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-3}$)

4. DISKUSSION

Die Dosierung für Calzium wurde aus den Untersuchungen von Bartels et al. (12) übernommen. Sie liegt im Vergleich zu Angaben aus der Literatur (40, 74, 90) sehr hoch.

Für Gallopamil und Metoprolol orientieren sich die Dosen an Angaben aus der Literatur (1, 20, 58).

Nach Strigl et al. (96) tritt im Verlauf der verwendeten Narkose ein Anstieg der Herzfrequenz, sowie ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes ein.

Die im Mittel hohe Herzfrequenz zu Beginn der Versuche, sowie die starken individuellen Schwankungen der Werte von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck können dadurch erklärt werden, daß die Tiere operationsbedingt zu Meßbeginn bereits einer längeren Narkoseeinwirkung ausgesetzt waren (1 - 2 h).

Aus der Literatur ist zu entnehmen, daß intravenöse Calziuminjektionen zu einem signifikanten Ansteigen von Herzkontraktilität (12, 21, 88) und Schlagvolumen (12, 45, 90) führen, wobei in der Regel gleichzeitig ein reflexbedingtes Absinken der Herzfrequenz (12, 21, 40, 74, 90) auftritt. Der positiv inotrope Effekt wird begleitet von einem Ansteigen des mittleren Aortendruckes (45, 93), kann jedoch wegen der Nebenwirkungen von Calzium auf Reizbildung und Reizleitung (positiv bathmotrop) therapeutisch nicht genutzt werden (60, 62, 69).

Das Herzzeitvolumen ändert sich durch i. v. Calziuminjektion nicht (12, 74, 90) oder es steigt an (21, 45, 93), während beim myokardialen O_2 -Verbrauch sowohl von einem Anstieg (45) als auch von einer Abnahme (90) berichtet wird.

Während Hempelmann et al. (45) nach i. v. Calziumgabe ein Ansteigen des peripheren Widerstandes finden, sehen andere Autoren keine Veränderung (12, 90) oder eine Abnahme (21, 93) dieses Parameters.

Die lokale Gefäßwirkung von Calcium besteht in einer Vaskonstriktion (27, 40).

Nach intraarterieller Calciuminjektion in hoher Dosierung beobachteten Bartels et al. (12) ein signifikantes Ansteigen von Kontraktilität, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen sowie des myokardialen O_2 -Verbrauchs bei unveränderter Herzfrequenz und gleichbleibendem mittlerem Aortendruck.

Die zum Teil widersprüchlichen Angaben bezüglich der Veränderungen einzelner Herz-Kreislaufparameter nach i. v. Calciumverabreichung können darauf zurückgeführt werden, daß die Untersuchungen teils an wachen, teils an mit unterschiedlichen Präparaten anästhesierten Individuen durchgeführt wurden.

In den eigenen Untersuchungen beobachten wir bei i. a. Calciuminjektion in Übereinstimmung mit der Literatur über i. v. Calciumgabe (12, 21, 40, 45, 74, 88, 90) einen hochsignifikanten ($p \leq 0,01$) Anstieg der Kontraktilität und des Schlagvolumens sowie eine ebenso hochsignifikante ($p \leq 0,01$) Abnahme der Herzfrequenz.

Während die Zunahme der Inotropiegrößen Kontraktilität und Schlagvolumen auf einer direkten Herzwirkung von Calcium beruht (29), führt der in den eigenen Untersuchungen nach i. a. Calciuminjektion beobachtete signifikante Anstieg des Aortenmitteldruckes über die Erregung der Barorezeptoren zu einer Erhöhung des Vagotonus und damit zu einer hochsignifikanten ($p \leq 0,01$) Senkung der Herzfrequenz (8, 90).

In den eigenen Untersuchungen heben sich Herzfrequenzsenkung und Zunahme des Schlagvolumens weitgehend auf, so daß beim HZV keine signifikanten Veränderungen auftreten; 15 Minuten p. i. ist es leicht erniedrigt.

In der Literatur wird sowohl vom Ansteigen des myokardialen O_2 -Verbrauchs nach i. v. Calciumgabe berichtet (45), als auch von einer Abnahme (90).

Bartels et al. (12) finden eine leichte Abnahme nach i. v. Injektion und einen signifikanten Anstieg nach i. a. Verabreichung.

In den eigenen Untersuchungen ändert sich der myokardiale O_2 -Verbrauch nicht, was damit zu erklären ist, daß sich der verbrauchsfördernde Effekt des Kontraktilitätsanstiegs und die einsparende Wirkung der Frequenzsenkung aufheben.

Unsere Untersuchungen ergeben ferner einen statistisch zwar hochsignifikanten, klinisch jedoch irrelevanten Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes. In vergleichbar geringer Weise steigen auch der zentralvenöse Druck und der pulmonalkapilläre Verschußdruck.

Nach Haddy (40) führt Calcium, i. a. verabreicht, an der betreffenden Gliedmaße zu einer Erhöhung des arteriellen, jedoch nicht des venösen Druckes.

Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Anstieg aller gemessenen Drucke könnte demnach auch auf einer direkten Gefäßwirkung von Calcium beruhen.

Nach i. v. Calciumgabe finden Stanley et al. (93) keine Veränderungen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und nach Denlinger et al. (21) ändert sich auch der zentralvenöse Druck nicht, was vermutlich auf die erheblich niedrigere dort verwendete Dosierung (Ca-Chlorid 7 bzw. 10 mg/kg KG) zurückzuführen ist.

Beim peripheren Gefäßwiderstand beobachten wir in Übereinstimmung mit Hempelmann et al. (45) einen Anstieg 15 Minuten p. i. bei i. v. Verabreichung, was ebenfalls auf die vasokonstriktorische Wirkung (27, 40) der hohen i. a. injizierten Calciumdosis zurückgeführt wird.

Der pulmonale Gefäßwiderstand ändert sich bei unseren Untersuchungen nicht. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Stanley et al. (93) nach i. v. Calciumverabreichung.

Nach Calciuminjektion bleiben in den eigenen Untersuchungen unter Metoprololprämedikation die, in der nicht vorbehandelten Gruppe beobachteten, Calciumwirkungen weitgehend erhalten.

So sinkt die Herzfrequenz signifikant, während Kontraktilität und Schlagvolumen ansteigen.

Dagegen wird beim Herzzeitvolumen initial ein leichter, jedoch signifikanter Anstieg beobachtet, der in der Kontrollgruppe nicht gefunden wird. Dies wird darauf zurückgeführt, daß bei dem durch Metoprololwirkung bereits sehr niedrig eingestellten Niveau der Herzfrequenz das weitere Absinken der Frequenz nicht stark genug ausfällt, um den erheblichen Ca-bedingten Anstieg des Schlagvolumens zu kompensieren. Darauf dürfte auch das initial signifikante Ansteigen des Aorten-Mitteldruckes beruhen.

Andererseits liegen die Werte für den peripheren Widerstand bereits so hoch, daß ein Calziumeffekt, wie in der Kontrolle nach Metoprolol, nicht mehr beobachtet wird.

Das initial leichte Absinken des pulmonalen Widerstandes ist durch eine Gefäßdilatation unter Metoprolol zu erklären, ausgelöst durch das ebenfalls initial erhöhte Herzzeitvolumen (8). Im Vergleich zur Kontrolle wird deutlich, daß nach Calciuminjektion die negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung von Metoprolol erhalten bleibt.

Herzfrequenz und Herzzeitvolumen sind signifikant und die Kontraktilität deutlich niedriger, ebenso der myokardiale O_2 -Verbrauch, bei dem der Unterschied nur zur 5. Minute signifikant ist.

Der Aorten-Mitteldruck liegt 5 und 15 Minuten nach Calciuminjektion Metoprolol-bedingt niedriger, während er 2 Minuten p. i., wegen des erwähnten anfangs starken Anstiegs, fast das Niveau der Kontrolle erreicht.

Die Werte von peripherem Widerstand und pulmonalkapillärem Verschlußdruck liegen auch nach Calciuminjektion gegenüber der Kontrolle Metoprolol-induziert niedriger.

Die Ca-antagonistische Wirkung von Gallopamil beruht auf der Blockierung der langsamen Ca-Kanäle an der Zellmembran, die zu einer Hemmung der elektromechanischen Koppelung und der Ca-abhängigen Impulsbildungs- und Erregungsleitungsvorgänge führt (28, 29, 56, 102). Dadurch bewirkt Gallopamil nach experimentellen und klinischen Studien eine Senkung der Kontraktionskraft des Herzens, des myokardialen O_2 -Verbrauchs (28, 29) und des Blutdruckes (47, 67, 68, 70, 77, 87). Dabei bleibt die Herzfrequenz unverändert (68, 77, 87, 89) oder sie nimmt ab (47, 58, 67, 70).

In den eigenen Untersuchungen finden wir nach Prämedikation mit Gallopamil und vor der Ca-Injektion eine nur geringe Abnahme des myokardialen O_2 -Verbrauchs und, da Kontraktilität und Schlagvolumen leicht sinken, auch einen Rückgang des Herzzeitvolumens bei praktisch unveränderter Herzfrequenz.

Gleichzeitig beobachten wir Gallopamil-bedingt ein deutliches Absinken des Aorten-Mitteldruckes.

Nach der i. a. Ca-Injektion finden wir ein Ca-bedingtes Ansteigen des Aortendruckes, die Werte bleiben jedoch gegenüber der Kontrolle deutlich niedriger, was auf die anhaltende spasmolytische und gefäßerweiternde Wirkung von Gallopamil (31, 58, 77) zurückgeführt wird.

Aus dem gleichen Grund fällt auch der Ca-bedingte Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes unter Gallopamilprämedikation deutlich geringer aus und die Werte liegen 2 und 5 Minuten nach Ca-Applikation unter denen der Kontrolle.

Die diesbezüglichen Unterschiede 15 Minuten p. i. können wegen der sehr breiten Streuung der Kontrollwerte nicht beurteilt werden.

Bei allen übrigen Parametern finden wir gegenüber der Kontrolle keinerlei gerichtete Veränderungen, da offenbar die kardialen Gallopamilwirkungen durch die hohe Ca-Dosis antagonisiert werden (28).

Da intraarteriell injiziertes Calzium nicht, wie bei intravenöser Injektion, bolusartig auf das Herz trifft, sondern in der Endstrombahn offenbar ein "Verdünnungseffekt" (10) eintritt, sind die auftretenden hämodynamischen Veränderungen in etwa mit denen vergleichbar, wie sie nach 1/7 bis 1/5 der von uns verwendeten Dosierung bei i. v.-Gabe auftreten; sie sollten so zunächst auch kein erhöhtes Risiko darstellen.

Ob sich jedoch Rückverteilungsphänomene, wie sie 6 - 12 Stunden nach i. v. Ca-Injektion beobachtet wurden (43), problematisch auswirken, kann aufgrund unserer Untersuchungen nicht beantwortet werden.

In Metoprolol steht ein hochpotenter β_1 -selektiver Blocker zur Verfügung, der - auch unter Calziumwirkung - wegen seiner negativ inotropen Wirkung am Herzen zu einer deutlichen Senkung von Aortendruck und myokardialem O_2 -Verbrauch führt, was einem

kardioprotektiven Effekt entspricht, der gerade bei Patienten mit kritischer myokardialer Energiebilanz (Hypertoniker, Patienten mit KHK) von Bedeutung ist.

Lediglich bei einer deutlich Bradykarden Ausgangslage scheint wegen der kumulativ frequenzsenkenden Wirkung von Calzium und Metoprolol Vorsicht am Platze.

Die Herzwirkung von Gallopamil wird offenbar in der verwendeten Dosierung vollständig durch die hohe Calziumdosis antagonisiert (29), so daß eine Kardioprotektion nicht eintritt. Nachfolgende Untersuchungen sollten klären, ob die toxischen Ca-Wirkungen bei digitalisierten Patienten durch β_1 -Blockade beeinflußt werden können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Eine neue, sehr wirkungsvolle Therapie der Flußsäureverätzung besteht in der intraarteriellen Ca-Bolus-Injektion in die, das Ätzwundgebiet versorgende Arterie.

Wenig erforscht sind die Wirkungen hoch dosierter i. a. verabreichter Calciumgaben auf die Hämodynamik, die besonders bei Risikogruppen (Patienten mit Bluthochdruck oder koronarer Herzkrankheit sowie bei digitalisierten Patienten) zu bedrohlichen Situationen führen können (8, 43, 98) und ob diesen Risiken durch den Einsatz von β -Blockern bzw. Calciumantagonisten begegnet werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Untersuchungen im Kreislaufmodell an Hunden einen Beitrag zu diesen Fragen zu leisten.

Es standen 11 Hunde im Versuch, bei denen vor, sowie 2, 5 und 15 Minuten nach i. a. Ca-Bolus-Injektion ohne und mit Prämedikation durch den β_1 -Blocker Metoprolol bzw. den Ca-Antagonisten Gallopamil folgende Parameter gemessen bzw. errechnet wurden:

die Serum-Ca-Gesamtkonzentration, die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der Aorten-Mitteldruck, der zentrale Venendruck, der Pulmonalarterien-Mitteldruck, der pulmonalkapilläre Verschußdruck, die Kontraktilität, der myokardiale O_2 -Verbrauch, das Schlagvolumen sowie der periphere und der pulmonale Gefäßwiderstand.

Es ergab sich, daß die hohe i. a. verabreichte Dosis von fast 70 mg/kg KG Ca-Gluconat/Laktat bei unverändertem myokardialen O_2 -Verbrauch und kaum veränderten Druckverhältnissen zu einer starken Senkung der Herzfrequenz sowie zu

einem Ansteigen der Kontraktilität und des Schlagvolumens führte; dies bei gleichzeitig unverändertem Herzzeitvolumen. Die Serum-Ca-Gesamtkonzentration lag 15 Minuten p. i. wieder im normocalzämischen Bereich.

Die Prämedikation mit Metoprolol verstärkte die bradykarde Calziumwirkung, während Kontraktilität, Schlagvolumen, myokardialer O_2 -Verbrauch und Aorten-Mitteldruck auch unter Ca-Einfluß metoprololbedingt deutlich niedriger lagen.

Unter dem Einfluß von Gallopamil sanken lediglich der Aorten-Mitteldruck und der pulmonalarterielle Druck.

Metoprolol wird zur Dämpfung kardialer Nebenwirkungen bei i. a. Ca-Gabe empfohlen.

6. SUMMARY

Hemodynamic investigations in dogs undergoing arterial calcium injections: Effects of premedication with the β_1 -blocker Metoprolol or the calcium antagonist Gallopamil.

The intraarterial injection of calcium is in clinical use for treatment of chemical burn injuries caused by hydrofluoric acid.

However, the influence of intraarterial calcium injections on hemodynamic parameters has not been investigated. Sufficiently, above all in high risk patients, c. g. patients suffering from coronary heart disease and/or hypertension and who are on treatment by digitalis medication. Furthermore, the question might be raised whether the application of β -blockers and/or calcium-antagonists may prevent inverse reactions.

The aim of the present study is to contribute experimentally to these questions using a hemodynamic approach in dogs.

With(β_1 -blocker Metoprolol or Ca-antagonist Gallopamil) and without premedication, calcium was injected intraarterially on 11 dogs by bolus administration and the following parameters were monitored before, 2, 5 and 15 minutes thereafter: total serum calcium (bound and free), heart rate, cardiac out-put, mean arterial pressure, central venous pressure, pulmonary artery mean pressure, pulmonary capillary wedge pressure, contractility, myocardial O_2 -consumption, stroke volume, total peripheral resistance and pulmonary vascular resistance.

The high dose administration of 70 mg/kg body weight Ca-Gluconate/Lactate resulted in an tremendous decrease of heart rate and a moderate increase on contractility and stroke

volume; myocardial O_2 -consumption and cardiac out-put remained unchanged; pressure parameters were nearly unaffected. Fifteen minutes after the bolus injection of Ca, the total serum calcium concentration leveled off within normal ranges.

The premedication by Metoprolol intensified the decrease of the heart rate, the augmentation of contractility and stroke volume, however, was far behind; the myocardial O_2 -consumption and the mean arterial pressure descended.

The premedication by Gallopamil caused only a decrease in mean arterial pressure and pulmonary artery pressure. It is suggested that Metoprolol limits secondary cardiological effects when administered before intraarterial calcium-injection.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Åblad B., B. Carlsson, E. Carlsson, C. Dahlof, L. Ek, E. Hultberg:
Cardiac Effects of β -Adrenergic Receptor Antagonists.
Adv. Cardiol. 12, 290 - 302 (1974)
2. Åblad B., E. Carlsson, L. Ek:
Pharmakologie der β -Blocker unter besonderer Berücksichtigung von Metoprolol.
In: Essentieller Hochdruck und seine Behandlung, Hrsg.: Dietz R. und G. Ganten, Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 112 - 125 (1977)
3. Åblad B., E. Carlsson, L. Ek:
Pharmacological Studies of Two New Cardioselective Adrenergic Beta-Receptor Antagonists.
Life Sciences 12, 107 - 119 (1973)
4. Åblad B., E. Carlsson, L. Ek, A. Hedberg, B. Lundgren:
Pharmakologie der Beta-Rezeptorenblocker unter besonderer Berücksichtigung der Beta-1-Selektivität.
In: Betablockade und Tokolyse, Hrsg.: Åblad B., J. Heidenreich, M. Irmer und H. Jung, Verlag Gerhard Witzstock, Baden-Baden - Köln - New York (1981)
5. Agus Z. S., A. Wasserstein, S. Goldfarb:
Disorders of Calcium and Magnesium Homeostasis.
Am. J. Medicine 72, 473 - 489 (1982)
6. Ahlers D., P. Andresen, H. Frerking, H. Glässer, E. Grunert, D. Krause, K.-H. Lotthammer, H. Merkl, G. Rosenberger, Birgit Schulte, U. Weigt:
Buiatrik.
M. u. H. Schaper Hannover, 78 (1979)

7. Arfwidsson A., K. O. Borg, K. J. Hoffmann, I. Skanberg:
Metabolism of Metoprolol in the Rat in Vitro and in Vivo.
Xenobiotica 6, 691 (1976)
8. Auerswald W.:
Ganong W.F., Lehrbuch der Medizinischen Physiologie,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 510 -
514, 569 - 573 (1974)
9. Bartels H.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirk-
samkeit regionaler intraarterieller Calcium-Bolus-Injek-
tionen als neue Behandlungsform der lokalen Flußsäurever-
ätzung.
Habilitationsschrift, med. Fak. der Techn. Univ. München (1984)
10. Bartels H., W. Erhardt, I. Wriedt-Lübbe, G. Blümel,
M. v. Clarmann, H. Kriegel:
Neue Aspekte in der Behandlung lokaler Flußsäureverätzun-
gen.
Handchirurgie 14, 65 - 68 (1982)
11. Bartels H., W. Erhardt, G. Blümel:
Rationale of a new treatment for hydrofluoric acid burns.
In: Care of the acutely ill and injured, Hrsg.: Daniel H.
Wilson and Andrew K. Marsden, John Wiley & Sons, Chi-
chester - New York - Brisbane - Toronto, 333 - 334 (1982)
12. Bartels H., W. Erhardt, U. Pfeiffer, G. Blümel:
Experimental Studies of Hemodynamic Changes in Dogs
Following Intravenous and Intraarterial Calciuminjection.
Acta Chir. Austr. Suppl. 43, 122 (1982)
13. Bender F.:
Isoptin^R zur Behandlung der tachykarden Form des Vorhof-
flatterns.
Med. Klin. 62, 634 - 636 (1976)

14. Bender F.:
Die Behandlung der tachykarden Arrhythmien und der arteriellen Hypertonie mit Verapamil.
Arzneim.-Forsch. 20, 1310 - 1316 (1970)
15. Bengtsson C., G. Johnsson, C. G. Regardh:
Plasma Levels and Effects of Metoprolol on Blood Pressure and Heart Rate in Hypertensive Patients after an Acute Dose and Between Two Doses during Long-Term Treatment.
Clin. Pharmacol. Therap. 17, 400 - 407 (1975)
16. Bodin N. O., H. Flodh, G. Magnusson, T. Malmfors, J. A. Nyberg:
Toxicological Studies on Metoprolol.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V) 96 - 103 (1975)
17. Borg K. O., E. Carlsson, L. Ek, R. Johansson:
Combined Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Metoprolol in the Cat and the Dog.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 24 - 30 (1975)
18. Borg K. O., E. Carlsson, K. J. Hoffmann, T. E. Jansson, H. Thorin, B. Wallin:
Metabolism of Metoprolol -(3H) in Man, the Dog and the Rat.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 125 - 135 (1975)
19. Borg K. O., E. Fellenius, R. Johansson, M. Wallborg:
Pharmacokinetic Studies of Metoprolol -(3H) in the Rat and the Dog.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 104 - 115 (1975)

20. Brogden R. N., R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery:
Metoprolol: Eine Übersicht über pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit bei Hypertonie und Angina pectoris.
In: Drugs 14, Hrsg.: ADIS Press, New York, 321 - 348 (1977)
21. Denlinger J. K., J. A. Kaplan, J. H. Lecky, H. Wollmann:
Cardiovascular Responses to Calcium Administered Intravenously to Man during Halothane Anesthesia.
Anesthesiology 42, 390 - 397 (1975)
22. Drazner D. V. M., H. Frederick:
Hypercalcemia in the Dog and Cat.
J. Am. Vet. Ass. 78, 1252 - 1256 (1981)
23. Dürr U. M., W. Kraft:
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze und Pferd.
Verlag M. u. H. Schaper, Hannover, 226 (1975)
24. Ekelund L. G., A. G. Olsson, L. Oro, S. Rossner:
Effects of the Cardiosensitive Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agent Metoprolol in Angina Pectoris. Subacute Study with Exercise Tests.
Br. Heart J. 38, 155 - 161 (1976)
25. Erhardt W., I. Wriedt-Lübbe, M.-L. Schmeller, G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anästhesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Anästhesist 28, 359 - 367 (1979)
26. Erhardt W., G. Neumann, U. Pfeiffer, D. Stenger, G. Blümel:
Die Fluanison-Fentanyl (Hypnorm^R) Metomidate (Hypnodil^R)-Narkose beim Hund.
Kleintierpraxis 23, 363 - 370 (1978)

27. Fleckenstein A.:

Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle. Exp. Facts and Therapeutic Prospects.

John Wiley and Sons, New York - Chichester - Brisbane - Toronto - Singapore, 228 - 234 (1983)

28. Fleckenstein A.:

Steuerung der myocardialen Kontraktilität, ATP-Spaltung, Atmungsintensität und Schrittmacherfunktion durch Ca-Ionen. Wirkungsmechanismus der Ca-Antagonisten.

In: Calcium-Antagonismus, Hrsg.: Fleckenstein A. und H. Roskamm, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1 - 28 (1980)

29. Fleckenstein A., B. Fleckenstein, D. Späh, Y. K. Byon:

Gallopamil (D 600) - ein Kalzium-Antagonist von hoher Wirkungsstärke und Spezifität. Effekte auf Myokard und Schrittmacher.

In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 1 - 34 (1983)

30. Fleckenstein A., H. Tritthart, H. J. Döring, K. Y. Byon:

BAY a 1040 - ein hochaktiver Ca-antagonistischer Inhibitor der elektromechanischen Kopplungsprozesse im Warmblütermyokard.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 1 - 5 (1983)

31. Fleckenstein-Grün G., A. Fleckenstein:

Blockierung der Ca^{++} -abhängigen bioelektrischen Automatie und elektromechanischen Kopplung glatter Muskelzellen durch Gallopamil.

In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 35 - 60 (1983)

32. Frey M., J. Janke:
The Effect of Organic Ca-Antagonists (Verapamil, Prenylamine) on the Calcium Transport System in Isolated Mitochondria of Rat Cardiac Muscle.
Pfluegers Arch. 359, R 26 (1975)
33. Frick M. H., O. Luurila:
Double-Blind Titrated Dose Comparison of Metoprolol and Propranolol in the Treatment of Angina Pectoris.
Ann. Clin. Res. 8, 385 (1976)
34. Girndt J., G. Grospietsch:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die fetale Reifung.
In: Neue Aspekte zu Betablockade und Tokolyse. Hrsg.: Irmer M. und H. Weidinger, Weinheim - Berlin: Beltz, 11 - 16 (1983)
35. Goldenhofen K.:
Theory of P and T systems for Calcium activation in smooth muscle.
In: Physiology of Smooth Muscle, Hrsg.: Bülbring E. und M. F. Shuba, New York, 197 - 202 (1976)
36. Grospietsch G., R. Ulbrich, U. Kuhn, W. Rath, F. B. M. Ensink, J. Girndt, W. Kuhn:
Aspekte der Nierenfunktion bei kombinierter Applikation des Beta₂-Mimetikums Fenoterol und des Beta₁-Blockers Metoprolol.
In: Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse, Hrsg.: Irmer M. und H. Weidinger, Weinheim - Basel: Beltz, 102 - 111 (1983)

37. Grün G., Y. K. Byon, H. Tritthart, A. Fleckenstein:
Inhibition of Automaticity and Contractility of Isolated
Human Uterine Muscle Ca-Antagonistic Compounds.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 118 (1970)
38. Grün G., A. Fleckenstein, Y. K. Byon:
Hemmung der Motilität isolierter Uterusstreifen aus
gravidem und nicht gravidem menschlichem Myometrium
durch Ca-Antagonismus und Sympathomimetika.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 21, 1585 - 1590 (1971)
39. Grün G., A. Fleckenstein, H. Tritthart:
Excitation-Contraction uncoupling on the Rat's Uterus
by some "Musculotropic" Smooth Muscle Relaxants.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 239 - 245 (1969)
40. Haddy F. J.:
Local Effects of Sodium, Calcium and Magnesium upon Small
and Large Blood Vessels of the Dog Forelimb.
Circ. Res. 8, 57 - 70 (1970)
41. Hansson L.:
 β -Blocker bei der Behandlung des Bluthochdrucks.
In: Essentieller Hochdruck und seine Behandlung, Hrsg.:
Dietz R. und D. Ganten, Schattauer-Verlag, Stuttgart -
New York, 168 - 176 (1977)
42. Hansson B. G., J. F. Dymling, H. Hedeland, U. L. Hulthen:
Long-Term Treatment of Moderate Hypertension with the
Beta₁-Receptor Blocking Agent Metoprolol. 1. Effect of
Maximal Working Capacity, Plasma Catecholamines and
Renin, Urinary Aldosterone, Blood Pressure and Pulse
Rate under Basal Conditions.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 11, 239 - 246 (1977)
43. Hapke H.-J.:
Toxikologie für Veterinärmediziner.
Enke-Verlag, Stuttgart, 157 - 160, 229 - 231 (1975)

44. Hedberg A., K. P. Minneman, P. B. Molinoff:
Regional Distribution of Beta₁- and Beta₂-Adrenoceptors
in the Right Atrium and Left Ventricle of the Cat and
Guinea Pig Heart.
Br. J. Pharmacol. 66, 505 - 511 (1979)
45. Hempelmann G., S. Piepenbrock, Chr. Frerk, E. Schleuss-
ner:
Beeinflussung von Herz-Kreislaufparametern durch Calcium-
Glukonat und Calcium-Chlorid.
Anaesthesist 27, 516 - 522 (1978)
46. Den Hertog A., J. van den Akker:
The Action of Prostaglandin E₂ on the Smooth Muscle
Cell of the Guinea Pig Taenia Coli.
Eur. J. Pharmacol. 58, 225 - 234 (1979)
47. Hopf R., H. Drews, M. Kaltenbach:
Die antianginöse Wirkung von Gallopamil im Vergleich zu
Nifedipin.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungs-
profil eines Ca-Antagonisten.
Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag,
Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 127 - 136 (1983)
48. Irmer M., R. Trolp, C. Pohl, U. Bernius, H. G. Hillemanns,
H. Steim:
Klinische Anwendung einer kombinierten β_2 -Stimulation
und β_2 -Blockade bei Tokolyse-Therapie.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30 (I) 1, 105 - 109 (1980)
49. Irmer M., P. Trolp, B. Schmidt-Redemann, H. G. Hillemanns:
Auswirkungen einer Tokolysetherapie mit Fenoterol-Verapa-
mil und Fenoterol-Metoprolol auf das mütterliche und kind-
liche Herz.
Arch.Gynäk. 232, 519 - 520 (1981)

50. Johnsson G.:
Influence of Metoprolol and Propranolol on Hemodynamic Effects Induced by Adrenaline and Physical Work.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 59 - 68 (1975)
51. Johnsson G., G. Nyberg, L. Solvell:
Influence of Metoprolol and Propranolol on Hemodynamic Effects Induced by Physical Work and Isoprenaline.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 69 - 75 (1975)
52. Johnsson G., C. G. Regardh:
Clinical Pharmacokinetics of β -Adrenoceptor Blocking Drugs.
Clin. Pharmacokin. 1, 233 - 240 (1976)
53. Johnsson G., C. G. Regardh, L. Solvell:
Combined Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Man of the Adrenergic β_1 -Receptor Antagonist Metoprolol.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 31 - 44 (1975)
54. Johnsson G., N. Svedmyr, G. Thiringer:
Effects of Intravenous Propranolol and Metoprolol and their Interaction with Isoprenaline on Pulmonary Function, Heart Rate and Blood Pressure in Asthmatics.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 175 - 181 (1975)
55. Keyrilainen D., A. Uusitalo:
Effects of Metoprolol in Angina Pectoris.
Acta Med. Scand. 199, 491 - 495 (1976)
56. Kohlhardt M., H. R. Figulla, O. Tripathi:
The Slow Membrane Channel as the Predominant Mediator of the Excitation Process of the Sinoatrial Pacemaker Cell.
Basic Res. Cardiol. 71, 17 - 26 (1976)

57. Kovách A. G. B., E. Dora, A. Koller:
Antihypoxischer Effekt von Gallopamil am Gehirn.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungs-
profil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und
R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New
York - Tokyo, 83 - 89 (1983)
58. Kovách A. G. B., L. Ligeti, M. Bakos, G. Rubányi, A.
Koller:
In-vitro und in-vivo Untersuchungen über die Wirkung
von Gallopamil an Koronargefäßen.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungs-
profil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und
R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New
York - Tokyo, 61 - 68 (1983)
59. Kraft W., U. M. Dürr:
Katzenkrankheiten - Klinik und Therapie.
Verlag M. u. H. Schaper, Hannover, 453 - 454, 577 (1978)
60. Kraupp O.:
Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Dynamik
und Durchblutung des Herzens.
In: Allg. u. spez. Pharmakologie und Toxikologie, Hrsg.:
Forth W., D. Henschler und W. Rummel, 4. Auflage, B. J.-
Wissenschaftsverlag, Mannheim - Wien - Zürich, 192 - 260
(1983)
61. Kroeger E. A., J. M. Marshall, C. P. Bianchi:
Effect of Isoproterenol and D 600 on Calcium Movements
in Rat Myometrium.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 193, 309 - 316 (1975)
62. Kuschinsky G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 64 (1972)

63. Lundgren B., A. Hedberg, H. Mattsson:
Zum Einfluß selektiver und nicht selektiver Beta-Blockade auf die Wirkung selektiver Beta₂-Agonisten am Herzen und am Uterus in vitro.
In: Neue Aspekte zu Betablockade und Tokolyse, Hrsg.: Irmer M. und H. Weidinger, Weinheim - Basel: Beltz, 47 - 53 (1983)
64. Lund-Johanssen P., O. J. Ohm:
Hemodynamic Long-Term Effects of Metoprolol at rest and during Exercise in Essential Hypertension.
Br. J. Clin. Pharmacol. 3, 147 - 153 (1977)
65. Ljung B., B. Åblad, L. Drews, E. Fellenius, A. Kjellstedt, M. Wallborg:
Antihypertensive Effect of Metoprolol in Spontaneously Hypertensive Rats.
Clinical Science and Molecular Medicine 51, 443 - 451 (1976)
66. Malatray J., E. Gautier, B. Lundgren, E. Carlsson, E. Fellenius:
Acute Hypertensive Effect of Combined β_1 -Adrenoceptor Blockade and β_2 -Adrenoceptor Stimulation in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR).
Europ. J. Pharmacol. 41, 13 - 16 (1977)
67. Mamsch R., H. Trotzeck:
KHK: ein neues Präparat auf dem Prüfstand der Praxis.
Ärztl. Praxis, Suppl. 35, 1878 - 1881 (1983)
68. Mitrović V., L. Niemelä, H. Neuss, M. Schlepper:
Zur antianginösen Wirkung des Kalziumantagonisten Gallopamil.

In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 109 - 116 (1983)

69. Nawrath H., Xian-Gang Zong:
Elektrophysiologische Untersuchungen mit Gallopamil am Ventrikelmyokard des Menschen.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach H. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 69 - 74 (1983)
70. Neuss H., C. Mitrović, I. Mitrović, B. Stieren, V. Bühler, M. Schlepper:
Pharmakodynamik und Elektrophysiologie von Gallopamil.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 101 - 108 (1983)
71. Niemelä L., V. Mitrović:
Zur antianginösen Wirkung des Kalziumantagonisten Gallopamil.
Herz/Kreislauf 14, Nr. 11, 611 - 616 (1982)
72. Pang C. C. Y., M. C. Sutter:
Effect of Chronic Treatment of Spontaneously Hypertensive Rats with D 600.
Hypertension 3, 657 - 663 (1981)
73. Petersen N. A.:
Effect of pH on Interaction of Calcium Ions with Serum Proteins.
Am. J. Physiol. 201, 386 - 392 (1961)

74. Pitt B., Y. Sugishita, D. E. Gregg:
Coronary Hemodynamic Effects of Calcium in the Unanesthe-
sized Dog.
Am. J. Physiol. 216, 1456 - 1459 (1969)
75. Pfeiffer U., M. Birk, R. Strigl, W. Erhardt, G. Blümel:
Methodik zur Messung von physiologischen Veränderungen
unter Fenoterol und Verapamil.
Experimentelle Studie zur Entstehung des Lungenödems unter
Tokolyse I.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 184, 94 - 100 (1980)
76. ProcorumR:
Werkinformation über Gallopamil (D 600).
Hrsg.: Chemische Werke Minden GmbH, 4950 Minden (1984)
77. Raschack M., J. Gries, V. Bühler, R. Maurer:
Untersuchungen zur kardialen und vasalen Wirksamkeit
von Gallopamil.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungs-
profil eines Ca-Antagonisten.
Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin
- Heidelberg - New York - Tokyo, 75 - 82 (1983)
78. Regardh C. G., K. O. Borg, R. Johansson, G. Johnsson,
L. Palmer:
Pharmacokinetic Studies on the Selective β_1 -Receptor
Antagonist Metoprolol in Man.
J. Pharmacol. Biopharm. 2, 347 - 364 (1974)
79. Regardh C. G., G. Johnsson, L. Jordo, L. Solvell:
Comparative Bioavailability and Effect Studies on
Metoprolol Administered as Ordinary and Slow-Release
Tablets in Single and Multiple Doses.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 45 - 58 (1975)

80. Reiner O., J. M. Marshall:
Action of D 600 on Spontaneous and Electrically Stimulated
Activity of Parturient Rat Uterus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 290, 21 - 28 (1975)
81. Ringer S.:
A Third Contribution Regarding the Influence of the Inor-
ganic Constituents of the Blood on the Ventricular Con-
traction.
J. Physiol. 4, 222 - 225 (1983)
82. Sachs L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin - Heidelberg - New York, 224 - 246, 426 - 429 (1968)
83. Scheibenhoffer R.:
Der Ionisationsgrad des Calciums im Blut verschiedener
Tierspezies: Seine Änderung durch Lagerung unter verschie-
denen Bedingungen, den Kohlendioxidpartialdruck, die Was-
serstoffionenkonzentration und die Nahrungsaufnahme.
Vet. med. Diss., München (1983)
84. Scheunert A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin - Hamburg, 303 - 306 (1976)
85. Schuckmann F.:
Kritische Betrachtung einer neuen Behandlungsmethode der
Flußsäureverätzung.
Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl. 18, 129 -
132 (1968)
86. Schüren K. P., D. Palm:
Beta-Rezeptorenblocker.
Klinische Pharmakologie und praktische Therapie.
Hans Marseille Verlag, München (1982)

87. Sebening H., E. Sauer:
Beeinflussung der Koronararterien und der Hämodynamik durch Gallopamil.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten. Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 117 - 119 (1983)
88. Seifen E., W. Flacke, M. H. Alper:
Effects of Calcium on Isolated Mammalian Heart.
Am. J. Physiol. 207, 716 - 720 (1964)
89. Sesto M., R. Ivancić, F. Custović:
Die Wirkung von Gallopamil auf die Hämodynamik bei Patienten mit KHK.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten, Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 97 - 100 (1983)
90. Sialer S., D. H. McKenna, R. J. Corliss, G. R. Rowe:
Systemic and Coronary Hemodynamic Effects of Intravenous Administration of Calcium Chloride.
Arch. Int. Pharmacodyn. 169, 117 - 184 (1967)
91. Siekmann U., L. Heilmann:
Klinische Ergebnisse einer Kombination von Hexoprenalin und dem kardioselektiven β -Blocker Metoprolol zur Akut- und Langzeittokolyse.
In: Wehenhemmung, Hrsg.: Ludwig, Heilmann, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 216 - 222 (1982)
92. Späh F., A. Fleckenstein:
Nachweis einer strengen quantitativen Korrelation zwischen Hemmung des transmembranären Ca-Influx und der mechanischen Spannungsentwicklung des Myokards unter dem Einfluß verschiedener Ca-Antagonisten.

- In: Ca-Antagonismus, Hrsg.: Fleckenstein A., H. Roskamm,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 29 - 41
(1980)
93. Stanley T. H., J. Isern-Amaral, Liu Wen Shin, J. K. Lunn:
Peripheral Vascular Versus Direct Effects of Calcium.
Anesthesiology 45, 46 - 58 (1976)
94. Stenberg J., H. Wasir, A. Amery, R. Sannerstedt, L. Werkö:
Comparative Hemodynamic Studies in Man of Adrenergic β_1 -
Receptoragents without (H 93/26-Metoprolol) or with (H 87
/06) Intrinsic Sympaticomimetic Activity.
Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. V), 76 - 84 (1975)
95. Stieren B., V. Bühler, H. G. Hege, M. Hollmann, H. Neuss,
M. Schlepper, J. Weymann:
Pharmakokinetik und Metabolismus von Gallopamil.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungs-
profil eines Ca-Antagonisten, Hrsg.: Kaltenbach M. und
R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
- Tokyo, 90 - 96 (1983)
96. Strigl R., U. Pfeiffer, M. Birk, W. Erhardt, M. Sagerer,
G. Aschenbrenner, W. Kohler, G. Blümel:
Antagonisierung der durch Beta-Mimetika hervorgerufenen
kardiovaskulären Nebenwirkungen bei der Tokolyse im Tier-
experiment.
In: Betablockade und Tokolyse, Hrsg.: Ablad B., I. Hei-
denreich, M. Irmer und H. Jung, Verlag Gerhard Witz-
strock, Baden-Baden - Köln - New York, 93 - 103 (1981)
97. Sučić M., V. Bühler, O. H. Kehrhan, B. Stieren:
Zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Gallopamil.
Procorum-Zulassungsdokumentation (1980)

98. Sučić, M., J. Schiemann:
Ergebnisse einer offenen multizentrischen Studie bei 455 Patienten mit KHK, die über ein Jahr mit Gallopamil behandelt wurden.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten, Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 137 - 140 (1983)
99. Taira N., A. Narimatsu:
Effects of Nifedipine, a Potent Calcium-Antagonistic Coronary Vasodilator, on Atrioventricular Conduction and Blood Flow in the Isolated Atrioventricular Node Preparation of the Dog.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 290, 107 - 112 (1975)
100. Theissen F., H. Jahrmärker:
Wirkung von Gallopamil (D 600) auf das Belastungs-EKG bei koronarer Herzkrankheit.
In: Gallopamil - Pharmakologie und klinisches Wirkungsprofil eines Ca-Antagonisten, Hrsg.: Kaltenbach M. und R. Hopf, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 120 - 126 (1983)
101. Tritthart H. A.:
Effekte antidysrhythmischer Pharmaka auf die Na^+ - und Ca^{2+} -Permeabilität der Myokardmembran.
In: Ca-Antagonismus, Hrsg.: Fleckenstein A. und H. Roskamm, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 44 - 54 (1980)
102. Tritthart H., B. Jr. Fleckenstein, A. Fleckenstein:
Some Fundamental Actions of Antiarrhythmic Drugs on the Excitability of Single Myocardial Fibres.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 269, 212 - 219 (1970)

103. Weiss L., Y. Lundgreen, B. Folkow:
Effects of Prolonged Treatment with Adrenergic β -Receptor Antagonists on Blood Pressure, Cardiovascular Design and Reactivity in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR).
Acta Physiol. Scand. 91, 447 - 457 (1974)
104. Wellhöner H. H.:
Allgemeine und Systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 249 - 267 (1976)
105. Wischnik A., W. Heimisch, B. Wischnik, A. Schroll, N. Mendler, A. Weidenbach:
Tokolyse mit Beta_2 -Mimetika und Beta_1 -Blockade: Uterine Motilität, uteroplazentare Durchblutung und fetale Befindlichkeit.
In: Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse, Hrsg.: Irmer M. und H. Weidinger, Weinheim, Basel: Beltz, 54 - 68 (1983)
106. Wiest W., W. D. Hiltmann, A. Hettenbach, J. Schneider:
Effect of Combined Tocolytic Therapy with Fenoterol and Metoprolol on Uterine Contractions and Maternal Metabolism.
In: Beta-Mimetic Drugs in Obstetrics and Perinatology, Hrsg.: Jung, Lamberti, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 226 - 229 (1982)
107. Wiest W., A. Hettenbach, W. D. Hiltmann, R. Pohl, W. Kachel, B. Spelger:
Die postpartale Adaption des Neugeborenen nach kombinierter Tokolyse mit Fenoterol und Metoprolol.
Referat, 44. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gynäkologie und Geburtshilfe, München (1982)

108. Wit A. L., P. F. Cranefield:

Effect of Verapamil on the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes of the Rabbit and the Mechanism by which it Arrests Reentrant Atrioventricular Nodal Tachycardia.
Circ. Res. 35, 413 - 425 (1974)

109. Zipes D. P., J. C. Fischer:

Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog.
Circ. Res. 34, 184 - 192 (1975)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Kraft danke ich für die Überlassung des Themas und sein Interesse an der Durchführung.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut und für die jederzeit gewährte Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. H. Bartels, der mich bei der Versuchsdurchführung und der Beschaffung von Literatur in sehr freundlicher Weise unterstützte.

Herr U. Pfeiffer war mir mit seinem technischen und fachlichen Wissen bei der Durchführung und Auswertung der Versuche eine große Hilfe.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft. Aufgrund seiner großen fachlichen und organisatorischen Erfahrung gab er mir bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit immer wieder wertvolle Anregungen.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der TU München bin ich für ihre Hilfe und ihr freundliches Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

Besonders hilfreich waren mir Herr V. Riedl, die Herren G. und J. Aschenbrenner und Frau G. Stejskal bei der Durchführung der Untersuchungen.

Mein Dank gilt auch Frau C. Linzmeier und meiner Mutter für die exakte Durchführung der Schreibaarbeiten.

Abschließend danke ich Frau Dr. med. vet. M. Hunsicker für die allzeit konstruktive Kritik und die große Hilfe beim Anfertigen der Graphiken.

LEBENS LAUF

Schürrole, Norbert Christian Georg, geb. am 17.02.1949 in München

Eltern: Schürrole Georg und Hildegard, geb. Metzner

1955 - 1959 Besuch der Pestalozzi-Schule in München

1959 - 1968 Besuch des Gisela-Gymnasiums in München

1968 Abitur

1968 - 1970 Wehr- und Ersatzdienst

1970 - 1974 Studium der Physik an der Technischen Universität München

1974 - 1979 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1979 Staatsexamen

1979 - 1980 Assistenzzeit an der Chirurgischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

1981 Assistenzzeit am Institut für Tierhygiene der Ludwig-Maximilians-Universität München

1981 - 1984 Praxisassistent und -vertretungen

1983 Beginn der vorliegenden Dissertation am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München

1984 September: Beginn des Vorbereitungsdienstes für den amtstierärztlichen Dienst.

